

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
С.С. Родионова
Р.И. Стрюк
З.А. Суслина
А.Л. Тихомиров
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
S.S. Rodionova
R.I. Stryuk
Z.A. Suslina
A.L. Tikhomirov
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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

М.Г.Глезер

Результаты программы «БазОвое ЛЕчение и антигипертензивный эффект: препарат Равел СР у пациентов с артериальной гипертонией» (БОЛЕРО). Гендерные аспекты..... 5

О.А.Коваленко, Д.Е.Мусин, К.В.Крымов, Д.Ю.Бекназарян, М.Д.Алшибая

Гендерные особенности факторов риска, хирургической тактики и техники операции при ишемической болезни сердца..... 14

В.В.Скибицкий, Ю.Н.Медведева, Е.Л.Шухардина, С.В.Скибицкая

Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза..... 21

И.С.Сидорова, И.О.Макаров, О.С.Билавская

Коррекция фетоплацентарной недостаточности в родах..... 29

Т.Ю.Демидова

Многофакторная стратегия ангиопротективной терапии у больных сахарным диабетом и артериальной гипертонией..... 36

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.Г.Глезер

Антигипертензивная терапия и сахарный диабет. Сообщение II..... 45

ЛЕКЦИИ

Е.С.Акарачкова

Стрессоустойчивость и дефицит магния у женщин..... 68

Т.Г.Вознесенская

Синдром предменструального напряжения и климактерический синдром..... 74

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Н.К.Рунихина, М.П.Михайлусова, Б.Я.Барт, О.Н.Ткачева

Негемодинамические эффекты Нифедипина при артериальной гипертонии у беременных 78

ИНФОРМАЦИЯ

Информационное письмо..... 83

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

M. G. Glezer

**Program «Basic Therapy and Anti-Hypertensive Effect:
Ravel CP fOr Patients with Arterial HypERTensiOn» (BOLERO): Results. Gender aspects..... 5**

O.A.Kovalenko, D.E.Musin, K.V.Krylov, D.Y.Becknazaryan, M.D.Alshibaya

**Gender peculiarities of risk factors, surgical tactics and operation technique
for ischemic heart disease..... 14**

V.V.Skibitsky, Y.N.Medvedeva, E.L.Shukhardina, S.V.Skibitskaya

**Risk factors and structure of cardiovascular pathology for women
in menopause of various genesis.....21**

I.S.Sidorova, I.O.Makarov, O.S.Bilyavskaya

Correction of the fetoplacental insufficiency in labor29

T.Yu.Demidova

**Multi-factor strategy of angioprotective therapy for patients
with diabetes mellitus and arterial hypertension 36**

REVIEWS

M. G. Glezer

Antihypertensive therapy and diabetes mellitus. Article II.....45

LECTURES

E.S.Akarachkova

Stress tolerance and magnesium deficiency in women.....68

T.G.Voznesenskaya

Premenstrual tension and menopausal syndrome74

DOCTOR'S GUIDE

N.K.Runikhina, M.P.Mikhailusova, B.Y.Bart, O.N.Tkacheva

Nonhemodynamic effects of Nifedipine for arterial hypertension in pregnant women78

INFORMATION

Letters to the readers..... 83

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ «БАЗОВОЕ ЛЕЧЕНИЕ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ: ПРЕПАРАТ РАВЕЛ СР У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ» (БОЛЕРО). ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты программы БОЛЕРО, направленной на изучение антигипертензивной эффективности медленно высвобождающейся формы индапамида (Равел СР, КРКА) и его влияния на качество жизни. Показано, что применение индапамида в течение двух месяцев сопровождается одинаковым снижением систолического и диастолического артериального давления (АД) у мужчин и женщин — на 18 и 15%, соответственно. Кроме того, в результате терапии было отмечено независимое от пола достоверное снижение частоты сердечных сокращений (–6%), уровня креатинина (–3%), глюкозы (–4%), холестерина (–9%) и триглицеридов (–8%). Уровни калия и мочевой кислоты в крови, при этом, не изменились. Исходно, 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, оцененный по шкале SCORE, был в четыре раза выше у мужчин, тогда как худшие показатели качества жизни были отмечены у женщин. В результате лечения риск смерти снижался в одинаковой степени и у мужчин (с 10,4 до 5,4%), и у женщин (с 3,1 до 1,6%), тогда как улучшение качества жизни было более заметным в группе женщин. Таким образом, лечение артериальной гипертензии медленно высвобождающейся формой индапамида характеризуется независимым от пола снижением систолического и диастолического АД, уровня метаболических показателей и абсолютного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет жизни. Улучшение качества жизни, отмеченное в ходе лечения, у женщин происходит более заметно.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мужчины, женщины, индапамид.

ABSTRACT

The paper presents results of the BOLERO program that studies anti-hypertensive efficacy of slowly releasing form of Indapamide (Ravel SR, KRKA) and its influence on the quality of life. It is shown that administration of Indapamide for 2 months is accompanied by a similar reduction of systolic and diastolic arterial pressure in men and women — 18 and 15%, respectively. Also, as a result of this therapy the gender-independent reduction of the following indicators was observed: heart rate frequency (–6%), level of creatinine (–3%), glucose (–4%), cholesterol (–9%) and triglycerides (–8%). The levels of potassium and uric acid in blood did not change, however. Originally, the 10-year risk of cardiovascular death estimated by the SCORE scale was 4 times higher in men while the worst indicators of the quality of life were observed in women. As a result of therapy the risk of death reduced to the same degree in men (from 10.4 to 5.4%) and in women (from 3.1 to 1.6%) while the improvement of life quality was more notable in the group of women. Thus, arterial hypertension therapy with the slowly releasing form of Indapamide is characterized by the reduction of systolic and diastolic AP, decreased levels of metabolic indicators and absolute risk of cardiovascular death in the near 10 years of life regardless of gender. Improvement of life quality observed in the course of therapy is more notable in women.

Key words: Arterial hypertension, men, women, indapamide.

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

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из важных проблем мирового сообщества в целом и России, в частности. В нашей стране официально зарегистрировано более 40 млн. больных АГ и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний стоит на первом месте [1]. Основная цель лечения пациентов с АГ — снижение повышенного артериального давления (АД) и поддержание его на целевом уровне. Множество завершившихся в последние годы исследований наглядно продемонстрировали, что только «жесткий» контроль АД может снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с АГ [2–4]. Причем эффективность лечения АГ с учетом признака пола остается малоизученной, тогда как имеются свидетельства о большей значимости АГ как фактора риска смерти от сердечной причины именно у женщин. Лишь отдельные исследования свидетельствуют о том, что эффективность лечения АГ у женщин может быть выше [5–7].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики — один из основных классов антигипертензивных препаратов, эффективность и безопасность которого при лечении больных АГ как в виде моно-, так и комбинированной терапии доказана и не подвергается сомнению. Индапамид — тиазидоподобный диуретик, обладающий уникальными свойствами, которые отличают его от других представителей этого класса. В многочисленных клинических исследованиях доказано, что индапамид имеет все преимущества тиазидного диуретика и до-

полнительно оказывает вазодилатирующий эффект, связанный со снижением чувствительности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II; стимулированием синтеза ПГЕ₂; подавлением тока ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки [8–10]. При этом только для индапамида доказана метаболическая нейтральность в отношении углеводного и липидного обмена [11, 12], что позволяет использовать его у пациентов с дислипидемией, метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

Целью настоящего исследования явилось изучение антигипертензивной эффективности медленно высвобождающейся формы индапамида (Равел СР, КРКА) и его влияния на качество жизни у мужчин и женщин.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 19 городах Российской Федерации. В нем участвовали 84 врача, включено 1 068 пациентов.

Дизайн исследования: простое, открытое, контролируемое, последовательное, проспективное.

Критерии включения:

1. Эссенциальная гипертензия любой степени тяжести, в том числе и изолированная систолическая АГ.
2. Отсутствие терапии антигипертензивными препаратами или монотерапия с недостаточным эффектом (АД > 140/90 мм рт. ст.).
3. Возраст 18 лет и старше.
4. Для женщин детородного возраста – эффективная контрацепция.
5. Адекватное знание языка, используемого для анкетного опроса.

Критерии невключения:

1. Прием двух и более антигипертензивных препаратов на момент включения в исследование.
2. Симптоматическая или тяжелая АГ, при которой заведомо требуется лечение тремя и более группами антигипертензивных препаратов.
3. Аллергические реакции, нежелательные явления, возникавшие на фоне приема индапамида, тиазидных диуретиков (любой давности), либо наличие противопоказаний к их приему.
4. Участие пациента в другом исследовании в настоящее время.
5. Недостаточность кровообращения II и более функционального класса по NYHA.
6. Острый инфаркт миокарда или перенесенный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в программу.
7. Выраженная почечная недостаточность или печеночная недостаточность.

8. Повышение уровня трансаминаз в три раза и более от верхней границы нормы.

9. Подагра.

10. Сахарный диабет (СД) I типа; инсулинзависимая форма СД II типа, декомпенсация СД II типа на фоне приема гипогликемических препаратов (глюкоза > 8,5 ммоль/л).

11. Любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии.

12. Заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (тиреотоксикоз, либо некомпенсированный гипотиреоз).

13. Регулярное использование больших доз нестероидных противовоспалительных, кортикостероидных препаратов (за исключением ингаляционных форм) и транквилизаторов.

14. Беременность и период лактации.

15. Алкоголизм и наркомания.

16. Онкологические заболевания в анамнезе менее пятилетней давности.

Всем пациентам назначали Равел СР (SR, sustained-release, медленно высвобождающаяся форма индапамида) по 1,5 мг в сутки с 8.00 до 10.00 часов утра, независимо от еды.

Через 25–35 дней лечения оценивали выраженность антигипертензивного эффекта, наличие нежелательных явлений, приверженность пациентов к лечению, измеряли АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС). В случае достижения целевого уровня АД (систолическое/диастолическое АД < 140/90 мм рт. ст. или < 130/80 мм рт. ст. для больных СД) больные продолжали лечение. У больных, не достигших целевого уровня АД на монотерапии Равелом СР, по выбору лечащего врача к лечению можно было добавить любой антигипертензивный препарат (из группы антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, β-адреноблокаторов, блокаторов рецептора ангиотензина II, агонистов имидазолиновых рецепторов) кроме диуретика. У больных, не достигших целевого уровня АД на фоне лечения двумя антигипертензивными препаратами разных классов (Равел СР + другой препарат), к лечению мог быть добавлен антигипертензивный препарат третьего класса. Далее все больные продолжали лечение еще 25–35 дней.

Исходно и через 50–70 дней лечения у всех больных измерялись офисное АД и ЧСС, фиксировались окружность талии, рост, масса тела. Индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) рассчитывали по формуле: ИМТ = вес (кг)/[рост (м)]². По возможности выполнялся биохимический анализ крови – определялось содержание креатинина, глюкозы, холестерина, триглицеридов, калия и мочевой кислоты.

До начала терапии и после ее окончания проводилась оценка качества жизни с использованием стандартизированной анкеты, адаптированной с GQI (The Goeteborg Quality of life Instrument) и САН (самочувствие, активность, настроение) [13–15]. Опросник заполнялся больным самостоятельно, без участия врача и других лиц. Снижение суммарной оценки по шкале GQI и увеличение по шкале САН рассматривались как повышение качества жизни.

Абсолютный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет был рассчитан с использованием шкалы риска SCORE. В качестве порогового значения была принята величина риска $\geq 5\%$ (для российской популяции больных с АГ чувствительность порогового значения составляет 59%, специфичность – 73%) [16].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). Сравнение величин с интервальной шкалой измерения, представленных в виде медианы (25;75 перцентиль), осуществлялось с использованием U-теста Манна-Уитни для независимых выборок. Изменение этих величин в результате лечения оценивали по методу Вилкоксона. Для сравнения 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). Связь зависимой количественной переменной с множеством независимых признаков определялась с помощью линейной регрессии методом пошагового включения переменных и учетом результатов в виде стандартизованного коэффициента регрессии β (бета). В случае ненормального распределения значения количественного признака трансформировали логарифмированием. Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 1068 пациентов, включенных в исследование, пол больного в регистрационных картах был указан в 1061 случае. Из этих пациентов 65% составляли женщины, они были достоверно старше, чем мужчины, и имели большую длительность анамнеза АГ (табл. 1). Частота ИМ в анамнезе в группе женщин была существенно ниже, тогда как частота ишемической болезни сердца (ИБС) (при $p = 0,055$), СД II типа, гиперлипидемии, ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²), семейных случаев АГ и ИБС выше, чем у мужчин.

Женщины реже и меньше курили, имели меньшие значения окружности талии. Кроме того, женщины чаще указывали на наличие в анамнезе какого-либо заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и опорно-двигательного аппарата (ОДА). При включении в исследование женщины характеризовались худшими показателями, отражающими качество жизни. При расчете риска фатальных осложнений в течение ближайших 10 лет по шкале риска SCORE женщины имели более благоприятный прогноз (рассчитано для 552 пациентов, 66% – женщины). Абсолютный риск смерти от сердечно-сосудистого заболевания $\geq 5\%$ был определен у 71% мужчин и только у каждой третьей женщины ($p < 0,001$).

На момент включения в исследование уровень привычного, максимального и зарегистрированного при первом визите систолического и диастолического АД (САД/ДАД), так же как и уровень исследованных биохимических характеристик периферической крови, у мужчин и женщин не различались (табл. 2).

В результате лечения, медиана длительности которого составила 55 (45; 60) дней, в общей группе больных было отмечено снижение САД на 18% (13; 23) или 30 (20; 40) мм рт. ст., ДАД на 15% (10; 20) или 15 (10; 20) мм рт. ст., ЧСС на 6% (0; 13) или 4 (0; 10) уд/мин (во всех случаях $p < 0,001$). Кроме того, отмечено снижение уровня креатинина – на 3% (0; 7), глюкозы – на 4% (-2; 12), холестерина – на 9% (4; 16), триглицеридов – на 8% (0; 15) (во всех случаях $p < 0,001$). Уровни калия и мочевой кислоты в крови не изменились ($p = 0,716/0,152$, соответственно).

Не выявлено различий в выраженности изменений уровня АД, ЧСС и биохимических показателей у мужчин и женщин (рис. 1, табл. 3). У пяти больных на втором визите была зарегистрирована гипокалиемия – у одного мужчины (2,3%) и четырех женщин (7,0%; $p = 0,547$).

Частота достижения целевых значений САД и ДАД ($< 140/90$ мм рт. ст. в общей группе и $< 130/80$ мм рт. ст. у больных с СД) у мужчин и женщин составила 41 и 43%, соответственно. Кроме того, у 6% мужчин и 5% женщин были достигнуты целевые значения только САД, у 22 и 19% – только ДАД. У 31 и 33% мужчин и женщин сохранились высокие значения и САД и ДАД (рис. 2).

Проведен многофакторный регрессионный анализ связи степени снижения САД с количественными факторами, зарегистрированными при включении больного в исследование. Было показано, что степень снижения САД и у мужчин, и у женщин определялась только исходными значениями данного показателя ($\beta_{\text{муж}} = -0,622$, $p < 0,001$; $\beta_{\text{женщ}} = -0,609$, $p < 0,001$). Указанная связь не зависела от возраста,

Общая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Мужчины	Женщины	<i>p</i>
Всего, <i>n</i> (%)	379 (35)	682 (65)	
Возраст, годы	54 (47;63)	57 (50;66)	0,001
<i>В анамнезе¹:</i>			
Длительность АГ, годы	9 (5;14)	10 (5;18)	0,005
ИБС, <i>n</i> (%):			
нет	185 (51)	343 (51)	
да	123 (34)	252 (38)	
затруднились ответить	57 (16)	71 (11)	0,055
Инфаркт миокарда, <i>n</i> (%):			
нет	320 (87)	621 (92)	
да	39 (11)	44 (6)	
затруднились ответить	9 (2)	12 (2)	0,045
Инсульт, <i>n</i> (%):			
нет	341 (92)	629 (93)	
да	22 (6)	30 (4)	
затруднились ответить	7 (2)	16 (2)	0,507
Сахарный диабет, <i>n</i> (%):			
нет	252 (69)	467 (70)	
да	45 (12)	142 (21)	
затруднились ответить	69 (19)	62 (9)	0,001
Гиперлипидемия, <i>n</i> (%):			
нет	121 (33)	206 (31)	
да	109 (30)	262 (40)	
затруднились ответить	134 (37)	193 (29)	0,005
Гиподинамия, <i>n</i> (%):			
нет	133 (36)	206 (31)	
да	207 (57)	414 (63)	
затруднились ответить	24 (7)	41 (6)	0,183
Избыточный вес, <i>n</i> (%):			
нет	129 (35)	193 (29)	
да	231 (62)	466 (69)	
затруднились ответить	11 (3)	16 (2)	0,084
Курение, <i>n</i> (%):			
не курит	130 (35)	597 (91)	
курил(а)	82 (22)	20 (3)	
курит	157 (43)	41 (6)	0,001

Показатели	Мужчины	Женщины	<i>p</i>
Длительность курения, годы	20 (13; 30)	13 (7; 20)	0,001
Количество сигарет	15 (10; 20)	10 (5; 15)	0,001
Семейная ИБС, <i>n</i> (%):			
нет	100 (27)	145 (22)	
да	177 (48)	420 (63)	
затруднились ответить	90 (25)	101 (15)	0,001
Семейная АГ, <i>n</i> (%):			
нет	53 (14)	57 (8)	
да	275 (74)	569 (85)	
затруднились ответить	42 (11)	44 (7)	0,001
Семейные ИМ/инсульт, <i>n</i> (%):			
нет	168 (46)	297 (44)	
да	124 (34)	257 (39)	
затруднились ответить	74 (20)	113 (17)	0,236
Болезни ЖКТ, <i>n</i> (%):			
нет	243 (66)	323 (48)	
да	115 (31)	335 (50)	
затруднились ответить	10 (3)	12 (2)	0,001
Болезни ОДА, <i>n</i> (%):			
нет	190 (52)	220 (33)	
да	169 (46)	436 (65)	
затруднились ответить	5 (1)	13 (2)	0,001
<i>Антропометрические показатели²:</i>			
Рост, см	174 (170;179)	164 (160;168)	0,001
Вес, кг	85 (76; 95)	78 (69; 86)	0,001
ИМТ, кг/м ²	27,8 (25,3; 30,4)	28,9 (26,0; 32,7)	0,001
<25	85 (23)	126 (19)	
25–29	180 (48)	272 (40)	
≥30	106 (29)	274 (41)	0,001
Окружность талии, см	94 (86; 100)	90 (80; 98)	0,001
Опросник САН, баллы ¹	4,4 (3,4; 5,5)	4,0 (3,0; 5,0)	0,001
Опросник GQI, баллы ¹	28 (23; 35)	32 (27; 38)	0,001
Риск SCORE _{10 лет} , %	8,7 (4,4; 16,4)	2,2 (0,8; 7,0)	0,001
Риск SCORE ≥ 5%, абс (%)	132 (71)	122 (33)	0,001

Примечание.

1 – признак регистрировался больным самостоятельно; 2 – признак регистрировался врачом; *n*(%) – количество людей (частота признака); *p* – достоверность различий в показателях между мужчинами и женщинами.

величины ИМТ, окружности талии, исходных значений ДАД и ЧСС, биохимических характеристик.

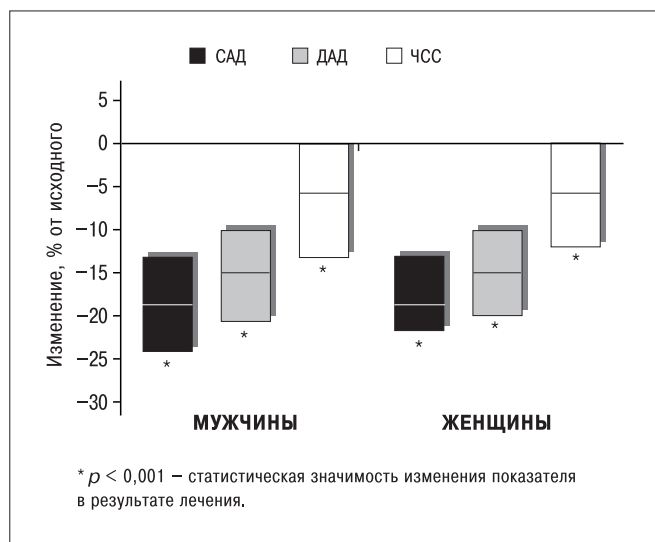
Нормализация гемодинамических и биохимических показателей сопровождалась и улучшением пока-

зателей, отражающих качество жизни. Так, показатель качества жизни в общей группе больных, согласно данным опросника GQI улучшился на 20%, опросника САН – на 19% от исходного. При сопоставимом сни-

Таблица 2

Уровень артериального давления и биохимические показатели у мужчин и женщин, включенных в исследование

Показатели	Мужчины	Женщины	<i>p</i>
Артериальное давление и ЧСС			
САД привычное, мм рт. ст.	150 (140; 160)	150 (140; 160)	0,220
ДАД привычное, мм рт. ст.	90 (90; 100)	90 (90; 100)	0,818
САД максимальное, мм рт. ст.	180 (170; 200)	180 (170; 200)	0,058
ДАД максимальное, мм рт. ст.	105 (100; 110)	105 (100; 110)	0,844
САД исходно, мм рт. ст.	160 (150; 175)	160 (150; 180)	0,942
ДАД исходно, мм рт. ст.	100 (90; 100)	100 (90; 100)	0,484
ЧСС исходно, уд/мин	76 (70; 84)	76 (72; 82)	0,371
Биохимические показатели			
Креатинин, мкмоль/л	86 (75; 97)	84 (75; 93)	0,236
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,4; 5,6)	5,2 (4,6; 5,8)	0,121
Холестерин, ммоль/л	5,5 (4,9; 6,2)	5,6 (4,9; 6,3)	0,869
Триглицериды, ммоль/л	1,20 (0,89; 1,66)	1,20 (1,00; 1,70)	0,343
Калий, ммоль/л	4,1 (3,7; 4,5)	4,0 (3,6; 4,5)	0,750
Мочевая кислота, мкмоль/л	274 (240; 295)	279 (240; 310)	0,534

Примечание.*p* – достоверность различий в показателях между мужчинами и женщинами.**Рисунок 1.** Влияние терапии Равел СР на высоту АД и ЧСС у мужчин и женщин

жении АД, ЧСС, уровня креатинина, глюкозы, холестерина и триглицеридов в крови положительное изменение показателей качества жизни было более заметным в группе женщин, нежели у мужчин (табл. 4).

Одинаковое снижение уровня САД и ДАД, по всей видимости, определило сопоставимое снижение и рассчитанного по шкале SCORE риска смерти, с 10,4 до 5,4% или на 46% (37;55) у мужчин ($n = 106$) и с 3,1 до 1,6% или на 48% (40;57) у женщин ($n = 184$) (рис. 3). Вместе с тем в результате лечения снижение абсолют-

Таблица 3

Изменение биохимических характеристик у мужчин и женщин в результате терапии Равел СР (% от исходного)

Показатель	Мужчины	Женщины	<i>p</i>
Креатинин, мкмоль/л	-3 (0; 7)**	-3 (0; 8)**	0,930
Глюкоза, ммоль/л	-4 (-11; 4)**	-4 (-12; 2)**	0,340
Холестерин, ммоль/л	-8 (2; 16)**	-10 (4; 16)**	0,211
Триглицериды, ммоль/л	-6 (-14; 10)*	-11 (0; 17)**	0,081
Калий, ммоль/л	0 (-5; 5)	0 (-4; 5)	0,481
Мочевая кислота, мкмоль/л	-1 (-9; 3)	-1 (-5; 5)	0,519

Примечание.

* *p* < 0,05; ** *p* < 0,001 – статистическая значимость изменения показателя в результате лечения; *p* – достоверность различий в показателях между мужчинами и женщинами.

ного риска летального исхода ниже 5% было отмечено у 36% мужчин и 56% женщин ($p = 0,016$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что снижение риска летального исхода было наиболее заметным у мужчин с исходно более высоким уровнем САД ($\beta_{\text{муж}} = -0,538$; $p < 0,001$) и ИМТ ($\beta_{\text{муж}} = -0,198$; $p = 0,021$). У женщин большее снижение риска летального сердечно-сосудистого заболевания было характерно при исходно более высоком САД ($\beta_{\text{женщ}} = -0,550$; $p < 0,001$), ЧСС ($\beta_{\text{женщ}} = -0,172$; $p < 0,005$) и

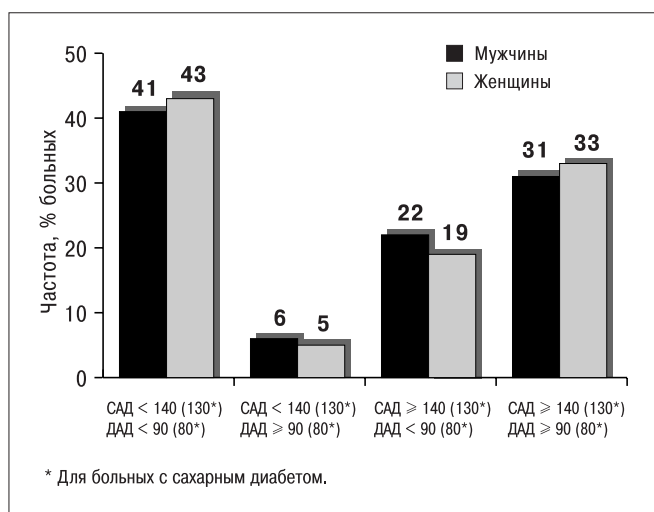


Рисунок 2. Достижение целевых значений у мужчин и женщин в результате терапии Равел СР

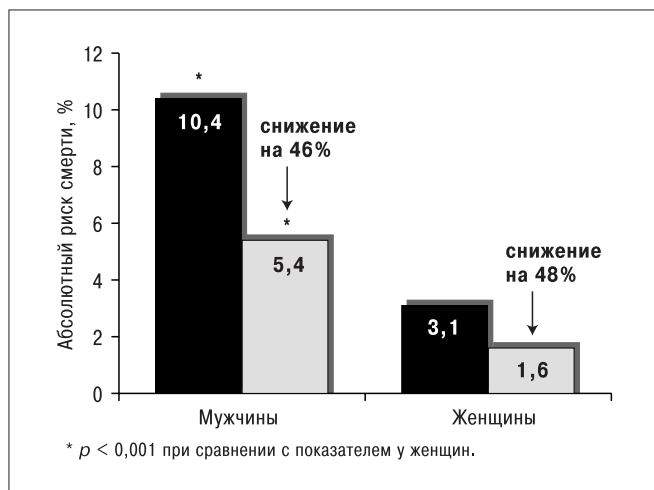


Рисунок 3. Изменение абсолютного риска сердечно-сосудистой смерти у мужчин и женщин в результате терапии Равел СР

большей окружности талии ($\beta_{\text{женщ}} = -0,213; p < 0,001$).

В данном исследовании приняли участие более 80 врачей из 19 городов России*; 2/3 пациентов с АГ составили женщины. Это еще раз подтверждает ранее опубликованные сведения о соотношении мужчин и женщин среди пациентов с АГ и то, что распространенность АГ у женщин превалирует над распространенностью АГ у мужчин [17]. Известные факторы риска (ожирение, гиперлипидемия, гиподинамия), кроме курения, у женщин встречались значительно чаще, чем у мужчин, что соответствует ранее опубликованным данным о половых различиях в распространенности факторов риска и сопутствующих АГ заболеваниям [18].

Важно, что степень снижения АД, зарегистрированная в данном исследовании, не отличалась у пациентов разного пола. В целом медиана снижения этих

Таблица 4

Изменение качества жизни у мужчин и женщин в результате терапии Равел СР (% от исходного)

Опросник	Мужчины	Женщины	<i>p</i>
САН	17 (4;41)*	23 (8;58)*	0,001
GQI	-17 (6;29)*	-22 (10;36)*	0,001

Примечание.

* – наличие достоверного ($p < 0,001$) изменения показателя в результате лечения, *p* – достоверность различий в показателях между мужчинами и женщинами.

показателей составила 18 и 15% (30 и 15 мм рт. ст., соответственно) от исходного значения, целевые значения АД были достигнуты у более чем 40% больных. Подобное снижение САД и ДАД (на 20 и 13%, соответственно) было отмечено и в итоге открытого несравнительного многоцентрового исследования АРГУС, направленного на изучение эффективности оригинального препарата индапамида с замедленным высвобождением – арифона-ретард [7]. По данным J.P.Emerieau, et al. (двойное плацебо-контролируемое исследование, $n = 524$ больных), снижение САД и ДАД через 3 мес применения ретардной формы индапамида составило 23 и 12 мм рт. ст. [19]. Указанный эффект был пролонгированным и сохранился, по крайней мере, у пожилых в течение последующих 9 мес лечения (снижение на 24 и 13 мм рт. ст., соответственно) [20].

Как показало проведенное нами исследование, и у мужчин, и у женщин степень снижения САД обратно коррелировала с исходным уровнем данного показателя: чем выше были исходные значения САД, тем большего его снижения удавалось добиться в результате лечения индапамидом. Причем указанное снижение не зависело от возраста пациента, что подтверждает ранее полученные данные о высокой эффективности индапамида у пациентов разных возрастных групп, в том числе и у пожилых больных с АГ [20–22].

В свете последних данных о возможном диабетогенном действии тиазидных диуретиков и их неблагоприятном влиянии на липидный обмен важно отметить, что применение Равел СР сопровождалось снижением в крови уровня глюкозы, холестерина и триглицеридов. В исследовании АРГУС также было показано, что применение ретардной формы индапамида в течение 3 мес сопровождалось снижением уровня не только общего холестерина, но и атерогенного индекса, особенно у больных с исходной гиперхолестеринемией. Так же как и в нашем исследовании, не выявлено изменений уровня мочевой кислоты при применении индапамида ретарда [7].

К неблагоприятным эффектам диуретической терапии, кроме того, относят нарушения электролитного баланса. При этом известно, что прием диуретиков приводит к гипокалиемии чаще у женщин. В связи с этим следует особо отметить отсутствие значимого влияния этого вида терапии на уровень калия в крови, что может быть обусловлено низкой дозой индапамида, используемой в данной лекарственной форме. Ранее неоднократно было показано, что клиническая эффективность 1,5 мг индапамида не уступает таковой при суточной дозе препарата 2,5 мг [23]. Более того, при применении пролонгированной формы индапамида (в суточной дозе 1,5 мг) частота выявления гипокалиемии меньше, чем при использовании препарата в обычно высвобождающейся форме (суточная доза 2,5 мг) [23].

Важным результатом проведенного исследования является оценка изменения абсолютного риска сердечно-сосудистой смерти, рассчитанного с помощью шкалы SCORE [16]. Было показано, что исходно величина риска у мужчин была в четыре раза выше, чем у женщин, а число больных с риском $\geq 5\%$ на фоне сопоставимых исходных значений САД, холестерина и младшего возраста среди мужчин достигало 71%. Вместе с тем изменение риска смерти на фоне лечения происходило в одинаковой степени и мужчин, и у женщин (на 46–48%), хотя «целевое» его снижение (< 5%) наблюдалось у большего числа женщин. Это подчеркивает необходимость агрессивного ведения

мужчин с АГ, с более широким назначением липидснижающих средств и отказом от курения. Важность этого определяет и то, что в российской популяции больных с АГ именно женщины значительно чаще используют для лечения заболевания антигипертензивные препараты, в том числе и диуретики [24].

Важной характеристикой течения АГ является показатель качества жизни больного, являющийся интегральным выражением его общего состояния, отношения к болезни, приверженности к лечению. Обращает на себя внимание, что исходно качество жизни, оцененное по опросникам GQI и САН, было худшим у женщин. В результате двухмесячной терапии медленно высвобождающейся формой индапамида улучшение показателей качества жизни было отмечено и у мужчин, и у женщин. Однако позитивное изменение этих характеристик у женщин было более значительным.

Таким образом, лечение артериальной гипертензии у мужчин и женщин в амбулаторных условиях медленно высвобождающейся формой индапамида (Равел СР, КРКА) характеризуется сопоставимым снижением систолического и диастолического АД, улучшением метаболических показателей, в частности, уровня глюкозы и холестерина. В ходе терапии отмечено улучшение качества жизни в большей степени у женщин. Терапия препаратом Равел СР сопровождается снижением абсолютного риска сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет жизни в одинаковой степени как у мужчин, так и у женщин.

* Города и врачи, принявшие участие в программе

Москва (Романова Е.В., Кутина О.А., Сердюк Л.Л., Вишина А.В., Веселова А.И., Одебаева Р.О.)

Нижний Тагил (Година О.Б.)

Новосибирск (Несова О.Л., Волохова А.Т.)

Пенза (Малышева Т.К.)

Пенза (Чаадаева М.И., Смиронова Т.П., Столыпина Е.А.)

Рязань (Бурлакова Н.Л., Сухова О.Е., Савкова Е.Ю., Дашкевич О.В., Леева О.В.)

Санкт-Петербург (Кучумова Н.Г., Фадеева Г.Я., Яковлева Ю.А., Лукина Е.Ю., Близ Ю.М., Елисеева И.П., Коваленко Е.Н., Каледин О.Л., Козлова Е.И., Махова Е.А., Гетман С.И.,

Варламова И.А., Ивсенцова Г.В., Лялита Н.Л.)

Среднеуральск (Чагина И.А.)

Тольятти (Новикова Т.Е., Гарькина Л.А.)

Тосно (Дубровина И.Е.)

Тула (Серегина Л.А.)

Тюмень (Досочкина В.М.)

Уфа (Сафина Д.З., Сакаева З.З., Ахмедова З.Е.)

Челябинск (Алибаева Р.А., Комарова Н.А., Макогон А.Ф., Уфимцева И.В., Готовцева Г.Е., Доброва А.В., Комаров А.А., Клименова М.Ю.)

Якутск (Солдатова А.В., Черкашина А.П., Васильева А.И.) и другие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.
2. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. Chin Med J (Eng) 1995; 108(9): 710–7.
3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to

- angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981–97.
4. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003; 42(3): 239–46.
 5. Loeb E.D., Diamond J.A., Krakoff L.R., Phillips R.A. Sex difference in response of blood pressure to calcium antagonism in the treatment of moderate-to-severe hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4(5): 209–12.
 6. Kjeldsen S.E., Kolloch R.E., Leonetti G., Mallion J.M., et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *Hypertension Optimal Treatment. J Hypertens* 2000; 18(5): 629–42.
 7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Верещагина Г.Н., Лукьянчикова В.Ф. и соавт. Эффективность и переносимость индапамида при лечении артериальной гипертонии у больных пожилого возраста (результаты многоцентрового открытого несравнительного исследования в рамках Российской научно-практической программы АРГУС). *Журнал* 2002; 42(7): 25–5.
 8. Calder J.A., Schachter M., Sever P.S. Direct vascular actions of hydrochlorothiazide and indapamide in isolated small vessels. *Eur J Pharmacol* 1992; 220(1): 19–26.
 9. Ganado P., Ruiz E., Del Rio M., Larcher F., et al. Growth inhibitory activity of indapamide on vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2001; 428(1): 19–27.
 10. Sassard J., Bataillard A., McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19(6): 637–45.
 11. Семенкин А.А., Живилова Л.А., Голецова З.Ш. с соавт. Сравнительная оценка гипотензивного, метаболического и эндотелиального эффектов индапамида ретард и гидрохлортиазида у больных с эссенциальной артериальной гипертонией. *Кардиология* 2006; 46(5): 35–9.
 12. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf* 2001; 24(15): 1155–65.
 13. Tibblin G., Cato K., Svärdsudd K. Göteborg quality of life study of men born in 1913 and 1923-age, sex, job satisfaction and cardiovascular diseases. *Scand J Prim Health Care* 1990; 1: 39–45.
 14. Sullivan M., Karlsson J., Bengtsson C., Furunes B., et al. «The Göteborg Quality of Life Instrument» – a psychometric evaluation of assessments of symptoms and well-being among women in a general population. *Scand J Prim Health Care* 1993; 11(4): 267–75.
 15. Практикум по возрастной психологии. Под ред. Л.А. Головей, Е.Ф. Рыбалко. СПб.: Речь, 2002.
 16. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., Sans S., et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987–1003.
 17. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001; 2: 3–7.
 18. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность курения в России. Результаты обследования национальной представительной выборки населения. Укрепление здоровья и профилактика заболеваний 1998; 3: 9–12.
 19. Emeriau J.P., Knauf H., Pujadas J.O., Calvo-Gomez C., et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001; 19(2): 343–50.
 20. Leonetti G., Emeriau J.P., Knauf H., Pujadas J.O., et al. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(1): 37–46.
 21. Plante G.E., Dessurault D.L. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. *Am J Med* 1988; 84 (1B): 98–103.
 22. Weidler D., Jallad N.S., Curry C., Ferdinand K., Jain A.K., Schnaper H.W., Toth P.D., Codispoti J., Stokes A., McNally C. Efficacious response with lower dose indapamide therapy in the treatment of elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995; 35 (1): 45–51.
 23. Asmar R., Guez D., Malbezin M., Brault Y., de Cordoue A., Barrandon S., Bruxelles M.C., Chastang C. Therapeutic benefit of a low dose of indapamide: results of a double-blind against placebo European controlled study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995; 88 (8): 1083–7.
 24. 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.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА, ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ И ТЕХНИКИ ОПЕРАЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ результатов хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у 475 женщин. Изучены факторы риска развития осложнений в зависимости от пола оперированных больных, особенностей хирургической тактики и техники оперативного лечения ИБС. Показано, что влияние факторов риска не зависит от пола больных, а связано с их возрастом и такими морфометрическими показателями, как площадь поверхности тела и размеры коронарных сосудов, а также наличием сопутствующей патологии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, женский пол, коронарное шунтирование, факторы риска, возраст.

АБСТРАКТ

The results of surgical treatment for the ischemic heart disease (IHD) were analyzed in 475 women. The study was made of risk factors conducive to complications depending on the gender of patients that have been operated on as well as of surgical tactics and IHD surgical treatment technique. It was found that the risk factor effect does not depend on the gender of patients but is associated with their age and such morphometric indicators as the body surface area and size of coronary vessels as well as with accompanying pathologies.

Key words: ischemic heart disease, female gender, coronary artery bypass, risk factors, age.

О.А.Коваленко,
Д.Е.Мусин,
К.В.Крымов,
Д.Ю.Бекназарян,
М.Д.Алшибая

НЦ ССХ
им. А.Н.Бакулева
РАМН

 **ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Коваленко
Олег Александрович,**
д.м.н., ведущий
научный сотрудник
отделения
хирургического лечения
ИБС Института
коронарной и
сосудистой хирургии,
НЦ ССХ
им. А.Н.Бакулева
РАМН

Адрес: 121552 Москва,
Рублевское шоссе, 135

В Российской Федерации смертность от сердечно-сосудистой патологии в общей структуре летальности продолжает увеличиваться и в настоящее время составляет более 50% [1]. Известно также, что показатель смертности от сердечно-сосудистых причин, в целом, и ишемической болезни сердца (ИБС), в частности, у женщин заметно выше, чем мужчин [1–5].

Широкое распространение хирургических методов лечения и внедрение новых технологий реваскуляризации миокарда позволили увеличить продолжительность и качество жизни больных ИБС. Однако начиная с середины 70-х годов прошлого века, различными исследованиями было показано, что у женщин хирургическое лечение коронарной недостаточности сопровождается более высокой частотой периоперационных осложнений и высоким показателем летальности по сравнению с мужчинами [6–8]. В дальнейшем в многочисленных исследованиях были изучены особенности клинического течения ИБС, исследованы анатомо-функциональные характеристики коронарного русла у женщин, установлены основные факторы риска хирургического лечения и определены основные пути профилактики развития периоперационных осложнений. В то же время более чем четверть века спустя госпитальная летальность после прямой реваскуляризации у женщин остается высокой [9–11].

Целью настоящего исследования явилось изучение гендерных различий в факторах риска, особенностей хирургической тактики и техники оперативного лечения ИБС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 1986 по 2004 г. в отделении хирургического лечения ишемической болезни сердца НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН операции коронарного шунтирования (КШ), в том числе в сочетании с реконструкцией левого желудочка по поводу постинфарктной аневризмы (ПИА) были выполнены у 475 женщин. В данном исследовании представлены результаты оперативного лечения 297 пациенток (основная группа) и 521 мужчины (контрольная группа), оперированных в один и тот же период времени.

При исследовании больных нами были использованы общеклинические методы, включающие в себя сбор анамнестических данных, физикальное обследование, рентгенографию органов грудной клетки, клинические и биохимические анализы крови. Каждому больному проводили исследования, входящие в обязательную программу: электрокардиографию (ЭКГ), велоэргометрию (ВЭМ), эхокардиографию (ЭХО КГ); входящие в программу неинвазивного скрининга: ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей и в последние годы – стресс ЭХО КГ. Степень поражения коронарного русла оценивали по результатам коронарографического исследования, проведенного не менее чем в двух проекциях. При этом измеряли степень стенозирующего процесса и внутренний диаметр просвета коронарных артерий (КА) после сужения. При окклюзии и сомнительном исходе шунтирования дистального отдела КА возможность проведения успешной операции оценивали по методике Доджа (1982), учитывая протяженность сосуда. Контрольное измерение внутреннего диаметра коронарных сосудов проводили во время операции с помощью набора калиброванных бужей. При госпитализации всем больным измеряли рост и определяли массу тела, рассчитывали индекс массы тела и площадь поверхности тела.

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов параметрической статистики с использованием пакета статистических программ Statgraph. Достоверность различий определяли по *t* критерию Стьюдента, критерия Пирсона χ^2 , критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данных, представленных в *таблице 1*, средний возраст пациенток ($n = 297$) составил 61 ± 5 год (диапазон 36–79 лет) и был достоверно большим, чем у мужчин, которые были моложе женщин в среднем на 10 лет и относились в большинстве своем (74,9%) к трудоспособной возрастной группе – от 40 до 60 лет.

Для женщин была характерна более выраженная клиника стенокардии. Среди них почти вдвое чаще встречалась нестабильная форма стенокардии. При этом продолжительность анамнеза заболевания и число пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), а также имеющих аневризму левого желудочка среди мужчин было выше, чем среди женщин (см. *табл. 1*).

Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний (см. *табл. 1*) показал, что у женщин чаще, чем у мужчин, имела место гипертоническая болезнь ($p = 0,057$) и чаще встречались сахарный диабет ($p < 0,05$), варикозная болезнь нижних конечностей ($p < 0,05$), ожирение ($p < 0,001$). Для мужчин

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметр	Женщины ($n = 297$)		Мужчины ($n = 521$)	
	абсолютные значения	%	абсолютные значения	%
Средний возраст, годы	61 ± 5		56 ± 4	
Артериальная гипертония	229	77	319	61
Сахарный диабет	43	14	43	8
Курение	139	47	339	65
Ожирение	74	25	79	15
Хронический бронхит	8	3	39	7
Язвенная болезнь	21	7	72	14
Варикозная болезнь нижних конечностей	41	14	56	11
Средний ФК по NYHA	3,7		3,3	
Нестабильная стенокардия	56	19	55	11
Ранее перенесенные ИМ	176	59	369	71
Аневризма ЛЖ	24	8	106	20
ФВ ЛЖ ≥ 40%	228	77	307	59
Мультифокальный атеросклероз	19	6	101	19
Множественное поражение КА	152	51	397	76

более характерными были мультифокальное сосудистое поражение ($p < 0,001$); хронический бронхит ($p < 0,05$) и язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки ($p < 0,05$). Кроме общих с мужчинами сопутствующих заболеваний, у 23% женщин выявлена патология репродуктивных органов. Из них у 49 (16%) женщин выявлена миома матки, 19 (6%) пациенток ранее перенесли операцию ампутации матки по поводу миомы или злокачественной опухоли, 4 пациентки – радикальную мастэктомию по поводу рака молочной железы.

При проведении коронарографии почти у половины женщин (49%) было выявлено поражение одной или двух коронарных артерий, тогда как среди мужчин значительно чаще имело место многососудистое поражение коронарного русла (76%), $p < 0,001$ (табл. 2).

Среднее количество пораженных коронарных артерий у мужчин по сравнению с женщинами также было значительно больше. У женщин чаще, чем у мужчин, встречалось поражение ствола левой коронарной артерии (11% против 8%). Для мужчин более характерным было диффузное поражение коронарных артерий ($p < 0,05$). Кроме того, среди них чаще, чем среди женщин, встречалось окклюзирующее поражение венечных сосудов (64% против 47%; $p < 0,05$). У женщин чаще (45% против 31% у мужчин; $p < 0,05$) встречалось критическое поражение проксимального отдела передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) и правой коронарной артерии (ПКА): 36% – у женщин против 26% – у мужчин ($p < 0,05$). По количеству больных с критическим поражением (более 90%) ствола левой коронарной артерии исследуемые группы больных не различались (3,0% – у мужчин и 3,4% – у женщин).

Анализ морфометрической оценки коронарного русла (табл. 3) показал, что среднее значение диаметра внутреннего просвета коронарных артерий в группе женщин было значительно ($p < 0,001$) меньше, чем у мужчин (среднее значение различий между группами составило 0,17 мм, или 9,8%).

При сопоставлении размеров коронарных артерий и площади поверхности тела была выявлена строго положительная корреляционная связь (коэффициент корреляции Пирсона у женщин составил $r = 0,78$, у мужчин – $r = 0,89$).

Протяженность коронарных артерий имеет высокую корреляционную связь с диаметром внутреннего просвета [12] и была изучена у 86 женщин и 123 мужчин. У мужчин по сравнению с женщинами чаще встречался «длинный» тип ПМЖВ (66% против 49%, соответственно, $p = 0,032$) и ВТК ОВ (69% против 55%, соответственно, $p < 0,05$). Разли-

Таблица 2

Распределение больных по количеству пораженных КА

Поражение КА	Женщины (n = 297)		Мужчины (n = 521)		P
	абс	%	абс	%	
Одна	36	12	27	5	0,002
Две	109	37	97	19	0,001
≥Три	152	51	397	76	0,001
Ср. количество пораженных КА	2,8 ± 0,2		3,4 ± 0,1		0,001

Таблица 3

Диаметр внутреннего просвета коронарных артерий в зависимости от пола пациентов

КА	Женщины (n = 86)	Мужчины (n = 123)	ΔP	Δ%
ПМЖВ	1,78 ± 0,12	2,0 ± 0,12*	-0,22	-12,4
ДВ	1,68 ± 0,14	1,81 ± 0,14*	-0,13	-7,7
ОВ	1,76 ± 0,12	1,92 ± 0,11*	-0,16	-9,1
ВТК ОВ	1,78 ± 0,15	1,97 ± 0,12*	-0,19	-10,7
ПКА	1,87 ± 0,13	2,04 ± 0,14*	-0,17	-9,1

Примечание.

* $p < 0,001$. ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ДВ – диагональная ветвь, ОВ – огибающая ветвь, ВТК – ветвь тупого края, ПКА – правая коронарная артерия.

чий в протяженности ДВ, ОВ и ПКА между исследуемыми группами больных мы не выявили.

Показания к хирургическому лечению хронической ИБС, принятые в НЦ ССХ, не различались между мужчинами и женщинами. Объем операции зависел от экстренности вмешательства, числа и характера поражения коронарного русла, состояния сократительной способности миокарда, наличия и тяжести сопутствующей патологии (табл. 4). Как видно из приведенной таблицы, более чем у одной трети женщин выполнено шунтирование 1–2 коронарных артерий, тогда как в группе мужчин – 22,1% ($p = 0,002$). При этом множественное шунтирование коронарных артерий чаще выполняли у мужчин (75,8% против 62%, соответственно), $p = 0,042$.

Интраоперационные характеристики также различались у больных разного пола (табл. 5). Среднее время искусственного кровообращения в группе женщин колебалось от 42 до 286 минут, у мужчин – от 35 до 342 минут, и среднее время искусственного кровообращения было достоверно меньше, чем у мужчин.

Таблица 4

Объем и характер операций у мужчин и женщин

Тип операции	Женщины (n = 297)		Мужчины (n = 521)	
	абс	%	абс	%
КШ				
1 КА	28	12	19	4*
2 КА	62	20	37	7*
≥ 3 КА	183	60	359	69
Резекция аневризмы ЛЖ	3	1	13	2
Резекция аневризмы ЛЖ + КШ				
1 КА	12	4	14	3
2 КА	4	1	45	9*
≥ 3 КА	5	2	34	7**
Индекс реваскуляризации	89,2 ± 2,7		92,3 ± 1,4**	

Примечание.

Наличие достоверных различий между мужчинами и женщинами * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Таблица 5

Интраоперационные показатели исследуемых больных

Показатель	Женщины (n = 297)	Мужчины (n = 521)	<i>p</i>
Частота использования внутренней грудной артерии ВГА, %	31	42	0,05
Среднее число артериальных шунтов	0,6	0,8	нд
Эндартерэктомия, %	2,0	5,2	0,037
Время пережатия аорты, мин	58 ± 20	63 ± 28	0,029
Общее время искусственного кровообращения, мин	86 ± 27	99 ± 33	0,012

Примечание. нд – недостоверно.

Достоверно меньшим у женщин также было среднее время пережатия аорты, колебания составили от 18 до 132 минут, против от 19 до 147 минут у мужчин. Очевидно, что непродолжительное время аноксии у женщин, прежде всего, связано с меньшим количеством дистальных анастомозов и небольшим числом реконструктивных операций по поводу постинфарктной аневризмы ЛЖ. У мужчин по сравнению с женщинами чаще выполняли эндартерэктомию из коронарных артерий – 27 (5%) и 6 (2%), соответственно ($p = 0,037$). В основном эта

процедура носила вынужденный характер и была выполнена полузакрытым методом. Необходимо отметить, что после механического удаления бляшки вместе с интимой у женщин оставшаяся стенка коронарной артерии была более тонкая, чем у мужчин. Это в свою очередь требует прецизионной техники наложения анастомоза. У женщин по сравнению с мужчинами внутренняя грудная артерия (ВГА) в качестве кондукта использовалась достоверно реже (30,9% против 41,9%, соответственно, $p < 0,05$).

Суммируя данные, полученные в результате изучения интраоперационных показателей, необходимо отметить, что они совпадают с литературными сведениями последних лет [13, 14]. В работе врачей из университетской клиники Торонто также было установлено, что у оперируемых женщин в среднем было меньше, чем у мужчин, количество дистальных анастомозов ($2,9 \pm 1,0$ против $3,2 \pm 0,9$); у них реже, чем у мужчин, использовали аутоартериальные трансплантаты [15]. По данным нашего исследования, с 1997 г. левая ВГА использовалась у 85,9% пациенток, что сопоставимо с данными, полученными в университетской клинике Бостона [13]. В этом исследовании показано, что несмотря на статистически достоверные различия ($p = 0,001$), число операций с использованием аутоартериальных трансплантатов было достаточно высоким и составило 91,0% у женщин и 95,5% – у мужчин. В сообщениях, представляющих данные ранее проведенных исследований, частота применения ВГА для шунтирования КА у женщин была значительно меньше, чем у мужчин [9, 16, 17].

Общая летальность в группе женщин составила 6,1% (18 из 297), в группе мужчин – 4,4% (23 из 521). При анализе летальности по годам наблюдения среди оперированных женщин было установлено значительное снижение этого показателя (с 7,6% за период 1986–1991 гг. до 4,4% за период 1999–2003 гг.). Среди мужчин снижение операционной смертности было менее заметным.

Такая же тенденция отмечена и в другом многоцентровом исследовании из Новой Англии [14]. В этой работе показано, что, несмотря на ежегодное ухудшение предоперационного клинического профиля больных, наблюдается значительное улучшение результатов хирургического лечения ИБС у женщин.

Анализ факторов риска показал, что как в группе женщин, так и в группе мужчин основными причинами периоперационной летальности являются молодой возраст пациентов (менее 40 лет), нарушение сократительной способности миокарда

(фракция выброса ЛЖ менее 35%), тонкий диаметр просвета передней межжелудочковой артерии (менее 1,4%), экстренность оперативного вмешательства, а также множественное поражение коронарных артерий [11].

На рисунке 1 представлено распределение периоперационной летальности в зависимости от пола и возраста больных. Видно, что госпитальная смертность у женщин во всех возрастных категориях была больше, чем у мужчин. При этом среди пациентов моложе 50 лет госпитальная смертность у женщин была в 2,5 раза больше, чем у мужчин. В других возрастных категориях пациентов (50–59; 60–69 и ≥70 лет) это соотношение было в среднем в два раза меньше: 1,2; 1,3 и 1,3, соответственно. Большинство публикаций, посвященных оценке результатов хирургического лечения ИБС, высокую госпитальную смертность у женщин связывали в основном с различиями клинико-ангиографических параметров и морфометрических показателей. И только в трех исследованиях, как и в настоящей работе, проведен анализ госпитальной летальности в зависимости от возраста и пола оперированных больных [18–20].

Наши данные сопоставимы с результатами этих исследований. Неутешительный прогноз заставляет задуматься о необходимости агрессивных подходов при лечении ИБС у больных данной категории. Современные эндоваскулярные технологии позволяют с достаточной эффективностью осуществлять реваскуляризацию миокарда даже при множественном поражении коронарных артерий.

При изучении влияния размеров коронарных сосудов на результаты операции прямой реваску-

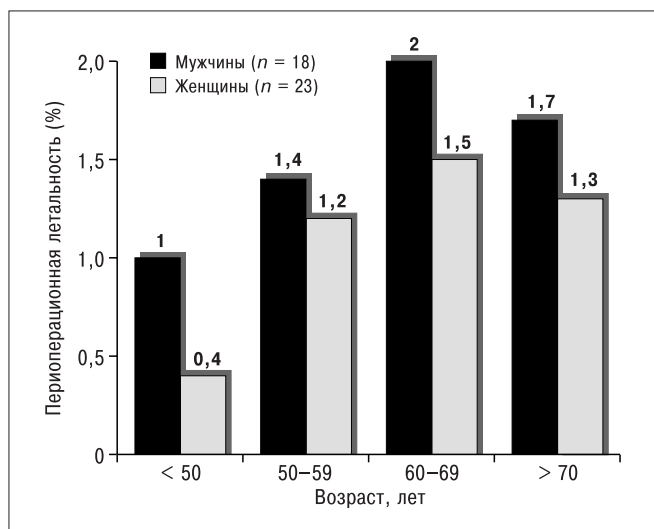


Рисунок 1. Периоперационная летальность в зависимости от возраста больных

ляризации миокарда нами была выявлена обратная связь между диаметром просвета ПМЖВ и госпитальной смертностью (рис. 2).

При хирургическом лечении больных с внутренним диаметром ПМЖВ от 1,0 до 1,2 мм смертность составила 17,4% (4 из 23 пациентов); 1,5 мм – 5,1% (11 из 215 пациентов); 2 мм – 4,9% (19 из 386 пациентов); 2,5 мм – 3,9% (6 из 155 пациентов); 3,0 мм – 2,6% (1 из 39 пациентов). Однофакторный логистический регрессионный анализ выявил достоверную зависимость между диаметром внутреннего просвета среднего сегмента ПМЖВ и вероятностью развития периоперационных осложнений и летального исхода (рис. 3). Как представлено на графике, с уменьшением диаметра сосуда менее 1,5 мм вероятность развития осложнений прогрессивно увеличивается.

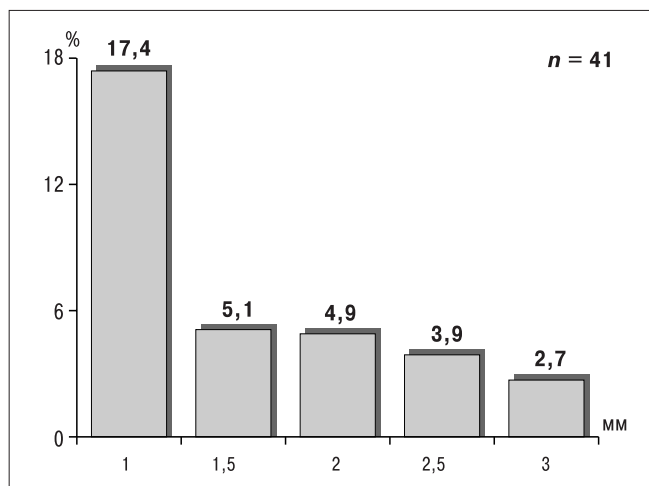


Рисунок 2. Госпитальная смертность в зависимости от диаметра ПМЖВ

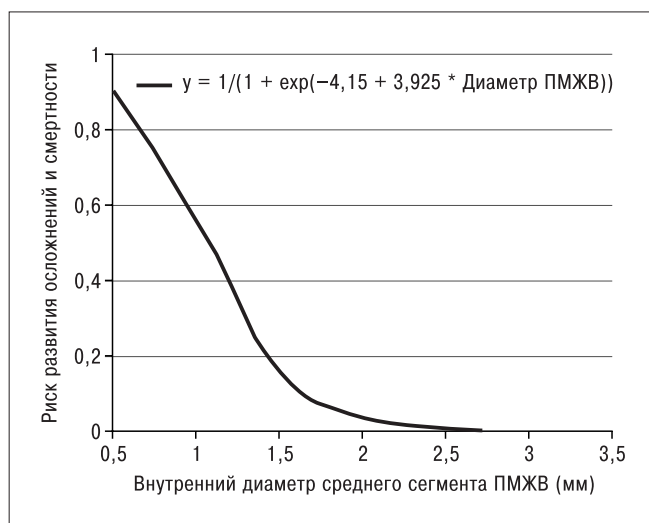


Рисунок 3. Зависимость между внутренним диаметром передней межжелудочковой артерии и риском развития послеоперационных осложнений

Наши результаты соответствуют данным, которые были получены другими исследователями [9, 21, 22]. Учитывая опасность развития окклюзии шунта в месте наложения анастомоза с тонкой КА, для более качественной визуализации необходимо использовать бинокулярную оптику. При выполнении дистального анастомоза на сосудах малого диаметра можно воспользоваться методом наложения швов на буже, введенном в просвет соответствующей коронарной артерии. Кроме того, можно воспользоваться техникой наложения двух нитей – на «носик» и «пятку» анастомоза. Подтягивание нитей и трансплантата в противоположные стороны позволяет сопоставить края кондуита и артериотомного разреза и, таким образом, облегчить наложение анастомоза. При хирургическом лечении ИБС у

женщин и мужчин с низкими морфометрическими показателями оперативное вмешательство желательно выполнять хирургам, имеющим большой опыт работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на более сохранную функцию миокарда и менее распространенное поражение коронарных артерий, у женщин более тяжелое клиническое течение ИБС. Факторы риска хирургического лечения ИБС не зависели от пола оперированных больных, а были связаны с их молодым возрастом и морфометрическими показателями (площадью поверхности тела и размерами коронарных сосудов), а также наличием сопутствующей патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А. Современное состояние кардиохирургии в России. Лекция. Материалы V съезда сердечно-сосудистых хирургов. 2000.
2. Voccarino V., Krumholz H.M., Berkman L.F., et al. Sex differences in mortality after myocardial infarction: is there evidence for an increased risk in women? *Circulation* 1995; 91: 1861–71.
3. Maynard C., Every N.R., Martin J.S., et al., Association of gender and survival in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1379–84.
4. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001 году. М.: ГЭОТАР – МЕД, 2002.
5. Rosengren A., Shetz C.L., Hammar N., et al. Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden. *Eur Hart J* 2001; 22: 314–22.
6. Bolooki H., Vargas A., Green R., Kaiser C.A., Chahramani A. Results of direct coronary artery surgery in women. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 271–7.
7. Al-Bassam M., Dawson J.T., Garcia E., et al. Evaluation of risk factors and follow-up in women following coronary artery bypass. *Am J Cardiol* 1975; 35: 118.
8. Reul G.T., Cooley D.A., Wukasz D.C., et al. Long-term survival following coronary artery bypass: analysis of 4522 consecutive patients. *Arch Surg* 1975; 1109: 1419–24.
9. O'Connor G.T., Morton J.R., Diehl M.J., Olmstead E.M., Coffin L.H., Levy D.G., Maloney C.T., Plume S.K., Nugent W., Malenka D.J., et al. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1993; 88(5): 2104–10.
10. Edwards F., Carey J.S., Grover F.L., et al. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thoracic Surg* 1998; 66: 125–31.
11. Коваленко О.А. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у женщин. Автореф. ...докт. дисс. М., 2005; 17.
12. Dodge J.T. J., Brown B.G., Bolson E.L., Dodge H.T. Intrathoracic spatial location of specified coronary segments on the normal human heart. Applications in quantitative arteriography, assessment of regional risk and contraction, and anatomic display. *Circulation* 1988; 78(5): 1167–80.
13. Aldea G.S., Gaudiani J.M., Shapira O.M., Jacobs A.K., Weinberg J., Cupples A.L., Lazar H.L., Shemin R.J. Effect of gender on postoperative outcomes and hospital stays after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(4): 1097–103.
14. Shubrooks S.J. J., Malenka D.J., Piper W.D., Bradley W.A., Watkins M.W., Ryan T.J., Hettleman B.D., VerLee P.N., O'Meara J.R., Robb J.F., Kellett M.A., Hearne M.A., McGrath P.D., Wennberg D.E., O'Rourke D.J., Silver T.M. Safety and efficacy of percutaneous coronary interventions performed immediately after diagnostic catheterization in northern New England and comparison with similar procedures performed later. *Am J Cardiol* 2000; 86(1): 41–5.

15. Abramov D., Tamariz M.G., Sever J.Y., Christakis G.T., Bhatnagar G., Heenan A.L., Goldman B.S., Fremes S.E. The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(3): 800–805.
16. Hammar N., Sandberg E., Larsen F.F., Ivert T. Comparison of early and late mortality in men and women after isolated coronary artery bypass graft surgery in Stockholm, Sweden, 1980 to 1989. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(3): 659–64.
17. Risum O., Nitter-Hauge S., Abdelnoor M., Levorstad K., Arafa O., Svennevig J.L. Mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery related to pre-operative left ventricular ejection fraction: a follow-up study. *Eur Heart J* 1996; 17(6): 874–9.
18. Gardner T.J., Horneffer P.J., Gott V.L., Watkins L. J., Baumgartner W.A., Borkon A.M., Reitz B.A.. Coronary artery bypass grafting in women. A ten-year perspective. *Ann Surg* 1985; 201(6): 780–4.
19. Brandrup-Wognsen G., Berggren H., Hartford M., Hjalmarson A., Karlsson T., Herlitz J. Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late, after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1996; 17(9): 1426–31.
20. Vocarino V., Lin Z.Q., Kasl S.V., et al. Sex differences in health status after coronary bypass surgery. *Circulation* 2003; 108: 2642–7.
21. Björk V.O., Ivert T., Landou C. Angiographic changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts, two weeks, one year and five years after coronary bypass surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 15(1): 23–30.
22. Goldman S., Copeland J., Moritz T., Henderson W., Zadina K., Ovitt T., Doherty J., Read R., Chesler E., Sako Y., et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988; 77(6): 1324–32.

Гендерные различия частоты краткосрочных сердечно-сосудистых исходов чрескожных коронарных вмешательств

Результаты недавних исследований были противоречивы при определении уменьшения связанных с полом различий в частоте краткосрочных исходов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Авторами настоящего исследования была предпринята попытка определить наличие гендерных различий в исходах у молодых и пожилых пациентов, подвергшихся ЧКВ в последние годы. Были изучены 4 768 ЧКВ процедур, выполненных в университетском госпитале Эмери в период с 2001 по 2004 г. Сравнивались исходные характеристики мужчин и женщин, осложнения, связанные с проведением ЧКВ, ангиографический результат вмешательства, исход ЧКВ и основные госпитальные осложнения (смерть, инфаркт миокарда, неотложное шунтирование коронарных артерий) после ЧКВ. Показано, что женщины чаще, чем мужчины, были не европеоидной расы, среди них чаще встречались пожилые больные, а также больные с артериальной гипертензией и сахарным диабетом (во всех случаях $p < 0,001$). После коррекции с учетом исходных характеристик и внутреннего диаметра коронарных артерий было показано, что частота осложнений, связанных с повреждением коронарной артерии была выше у женщин, особенно в возрасте ≤ 55 лет (отношение шансов [ОШ] 2,74; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,49–5,04). Различия мужчин и женщин старше 55 лет были выражены в меньшей степени (ОШ 1,32; 95% ДИ 0,87 – 1,99). Скорректированные шансы возникновения кровотечения были также выше у женщин, чем у мужчин (в группе ≤ 55 лет ОШ 5,39; 95% ДИ 2,26–12,8, в группе старше 55 лет ОШ 2,55; 95% ДИ 1,68–3,87). Вместе с тем достоверных различий в частоте комбинированной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, неотложное шунтирование коронарных артерий) у мужчин и женщин отмечено не было. Таким образом, среди пациентов, подвергшихся ЧКВ, у женщин, особенно у женщин молодого возраста, более вероятно, чем у мужчин, возникновение случаев повреждения коронарного сосуда и кровотечения, не связанных с диаметром коронарной артерии и иными исходными характеристиками больных. У мужчин и женщин не зарегистрировано различий в частоте основных госпитальных осложнений.

Источник: Am J Cardiol 2006 Jul 1; 98 (1): 48–53.

Gender differences in short-term cardiovascular outcomes after percutaneous coronary interventions.

Argulian E., Patel A.D., Abramson J.L., Kulkarni A., Champney K., Palmer S., Weintraub W., Wenger N.K., Vaccarino V.

Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia, USA.

ФАКТОРЫ РИСКА И СТРУКТУРА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКСЕ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

РЕЗЮМЕ

В течение шести лет проводилось изучение факторов риска и структуры основной кардиоваскулярной патологии у 513 женщин в климаксе различного генеза. Осуществляли антропометрические измерения, исследовали липидный спектр, коагулограмму, глюкозотолерантный тест и уровень инсулина. Проводили суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию, регистрировали ЭКГ. В результате проведенного исследования установлено, у женщин в климаксе развиваются метаболические факторы риска, а также различные варианты ГЛЖ. Артериальная гипертензия развивается в первые 5 лет более, чем у 80% женщин и характеризуется определенными особенностями, зависящими от причины климактерия, и зачастую сочетается со стенокардией или аритмией. В естественном климаксе преобладающим нарушением ритма сердца является фибрилляция предсердий, в хирургическом — суправентрикулярная экстрасистолия. Выявленные особенности диктуют необходимость раннего выявления и дифференцированного подхода к профилактике кардиоваскулярных изменений у пациенток в климаксе различного происхождения.

Ключевые слова: климакс, факторы риска, артериальная гипертензия.

ABSTRACT

Risk factors and the structure of major cardiovascular pathology were studied on 513 women in climax of various genesis. Anthropometric measurements were made; lipid specter indices, coagulogram, glucose tolerance test and level of insulin were studied. Arterial pressure was monitored, echocardiography was made and EPG was registered on a daily basis. This research allowed to conclude that women develop metabolic risk factors in menopause as well as various forms of left ventricle hypotrophy. Arterial hypertension develops during the first 5 years in over 80% of women; it is characterized by some specific features depending on the reasons for climax and is often accompanied by the stenocardia or arrhythmia. The prevailing dysfunction of the heart beat in natural menopause is atrial fibrillation while in surgical menopause it is supraventricular extrasystole. These findings prompt the necessity of early detection and differentiated approach to the prevention of cardiovascular changes in patients during the menopause of various origins.

Key words: menopause, risk factors, arterial hypertension.

**В.В.Скибицкий,
Ю.Н.Медведева,
Е.Л.Шухардина,
С.В.Скибицкая**

Кубанский
государственный
медицинский
университет,
Краснодар, Россия



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

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

Адрес: 350063
Краснодар,
ул. Седина, 4

С наступлением климакса у женщин значительно возрастает риск возникновения кардиоваскулярной патологии и ее осложнений [1, 2]. Известно, что эстрогендефицитное состояние может развиваться из-за физиологического угасания функции яичников — естественный климакс (ЕК), а также вследствие оперативного удаления их — хирургический климакс (ХК). При этом кардиоваскулярная патология, возникновению которой способствуют многие факторы риска, является одной из ключевых в климаксе различного генеза. В настоящее время концепция факторов риска представляется основной в изучении сердечно-сосудистых заболеваний, их профилактике и терапии. Доказанными факторами риска признаны наследственность, возраст, ожирение, инсулинорезистентность, курение, гиперхолестеринемия, гиперфибриногенемия, уровни систолического и диастолического артериального давления (АД), а также гипозэстрогения [3, 4]. Однако снижение уровня женских половых гормонов, в частности эстрогенов, — не единственная причина сердечно-сосудистых расстройств, которые дебютируют и прогрессируют в постменопаузе [5]. Так, по нашим данным, если в ЕК значимым фактором в развитии кардиоваскулярных осложнений является повышение систолического АД, то в ХК — метаболические нарушения [6–8].

Таким образом, в настоящее время изучены факторы риска, структура и особенности течения основных кардиоваскулярных заболеваний в популяциях в целом, но их роль остается недостаточно исследованной как при естественном, так и хирургическом климаксе. В связи с этим целью работы являлось изучение факторов риска и структуры основной кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Анализ факторов риска и структуры кардиоваскулярной патологии проведен по данным шестилетнего наблюдения 513 женщин, в том числе 299 – в ЕК (первая группа) и 214 пациенток в ХК (после экстирпации матки с придатками) – вторая группа. Все женщины на момент начала наблюдения были в раннем периоде климакса – первые пять лет.

До наступления менопаузы ни у одной из обследованных женщин не было установлено кардиоваскулярных заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, стенокардии, нарушений ритма сердца, а также нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета.

Оперативное вмешательство осуществлялось у 46,3% женщин по поводу онкологического процесса I–II стадии, у 37,3% – в связи с имеющейся миомой матки с быстрым ростом или геморрагическим синдромом и гистологически подтвержденными изменениями яичников, у 16,4% обследованных – из-за наличия гнойно-воспалительных изменений матки и придатков. При сравнении подгрупп пациенток с различной причиной пангистерэктомии не было выявлено статистически значимых отличий по изучаемым параметрам.

Основные факторы риска оценивали согласно рекомендациям ВНОК по артериальной гипертензии (2004). Стенокардию диагностировали согласно рекомендациям ВНОК [9], метаболический синдром – по критериям ВОЗ [10].

Осуществляли антропометрические измерения с вычислением индекса массы тела ($ИМТ = \text{вес}/\text{рост}^2(\text{кг}/\text{м}^2)$), отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ), объема висцеральной жировой ткани ($ВЖТ = 0,731 \times \text{СДТ} - 11,5$; где СДТ – сагиттальный диаметр туловища). СДТ определяли как условный перпендикуляр от верхнего края туловища на уровне подвздошного гребня до поверхности, на которой лежала обследуемая (И.В.Дворяшина и соавт., 2001). Исследовали липидный спектр и коагулограмму, глюкозотолерантный тест оценивали по общепринятым критериям, уровень инсулина определяли иммуноферментным методом (ВОЗ, 1997). Инсулинорезистентность (ИР) устанавливали с учетом индекса ИР (индекс *Caro* – отношение глюкозы натощак к инсулину натощак) при значении показателя менее 0,33 [11].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли с помощью системы «TONOPORT V» (Германия). Оценивали дневные, ночные и среднесуточные характеристики АД. Выделяли четыре типа кривых АД: «Dipper» – физио-

логический, «Non-dipper» – недостаточное снижение АД ночью, «Over-dipper» – чрезмерное снижение АД ночью, «Nighth-peaker» – ночная АГ [12].

Эхокардиография проводилась на аппарате «Combison-420» (Австрия). Размеры левого желудочка (ЛЖ) определяли по стандартной методике, массу миокарда (ММ) ЛЖ (г) вычисляли по формуле [13]: $ММЛЖ = 1,04[(ТЗС \text{ ЛЖ} + ТМЖП + КДР) \cdot 3 - (КДР) \cdot 3] - 13,6$. Масса миокарда считалась нормальной при значении менее 225 г.

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение массы миокарда к площади поверхности тела. Нормой считали значение менее 110 г/м². Относительная толщина стенок (ОТС) определялась по формуле:

$$ОТС = (ЗС \text{ ЛЖ} + МЖП) / КДР \text{ ЛЖ};$$

$$ОТ \text{ ЗС ЛЖ} = 2 \text{ ЗС ЛЖ} / КДР \text{ ЛЖ};$$

$$ОТ \text{ МЖП ЛЖ} = 2 \text{ МЖП} / КДР \text{ ЛЖ}.$$

Увеличенной ОТС считали при значении 0,45 и более.

Выделялись следующие типы ремоделирования ЛЖ [14]:

- эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) – при $ИММЛЖ \geq 110 \text{ г}/\text{м}^2$, $ОТС < 0,45$;

- концентрическая гипертрофия (КГ) – при $ИММЛЖ \geq 110 \text{ г}/\text{м}^2$, $ОТС \geq 0,45$;

- концентрическое ремоделирование (КР) – $ИММЛЖ \leq 110 \text{ г}/\text{м}^2$, $ОТС \geq 0,45$;

- нормальная геометрия ЛЖ – при $ИММЛЖ \leq 110 \text{ г}/\text{м}^2$, $ОТС < 0,45$.

Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$), возрастные нормы и типы гемодинамики определяли по таблицам Ю.А.Власова и Г.Н.Окуновой (1992). Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ и ее типы исследовали в режиме доплер-эхокардиографии. Полученные параметры соотносили с возрастными нормами по таблицам A.Mantero, et al. (1995).

Данные обработаны с применением методов непараметрической статистики – программа SPSS 10.0 (SPSS inc., США). Сравнение независимых выборок осуществляли по непараметрическим критериям Манна-Уитни (количественные признаки) и тесту χ^2 (качественные признаки). Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициента Спирмана (r) с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что пациентки в климаксе различного генеза были сопоставимы по длительности менопаузы, а также по ИМТ и уровню постпрандиальной

Таблица 1

Параметры АД, липидного и углеводного обмена у женщин в естественном и хирургическом климаксе

Показатели	Естественный климакс (n = 299)	Хирургический климакс (n = 214)
Возраст, годы	53,0 (50,0–56,0)	52,0 (48,0–55,0)*
Длительность менопаузы, годы	3,0 (1,0–7,8)	2,5 (0,5–6,0)
ИМТ, кг/м ²	29,5 (26,0–31,25)	29,0 (27,0–32,0)
ОТ/ОБ	0,82 (0,78–0,86)	0,86 (0,83–0,91)*
ВЖТ, литры	6,0 (4,58–7,50)	6,78 (5,60–8,55)*
САД, мм рт. ст.	140,0 (130,0–160,0)	145,0 (132,5–160,0)*
ДАД, мм рт. ст.	100,0 (90,0–100,0)	90,0 (70,0–100,0)*
ОХС, ммоль/л	5,60 (5,00–6,1)	5,70 (5,20–6,30)*
ТГ, ммоль/л	1,35 (1,11–1,70)	1,70 (1,30–1,80)*
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	4,10 (3,80–4,70)	4,40 (3,90–5,20)*
Глюкоза через два часа, ммоль/л	5,00 (4,20–5,82)	5,05 (4,40–6,00)
Инсулин, мкМЕ/мл	8,9 (6,8–16,5)	14,6 (11,6–28,0)*
Индекс <i>Caro</i>	0,39 (0,30–0,62)	0,30 (0,21–0,54)*
Фибриноген, г/л	4,5 (4,5–7,0)	3,77 (3,0–51)*

Примечание.

Здесь и далее данные представлены в медианах и интерквартильных интервалах; ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ВЖТ – висцеральная жировая ткань, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое АД, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;

* $p < 0,05$ – достоверность различий показателей между группами.

гликемии (табл. 1). Однако они достоверно отличались между собой по возрасту и параметрам метаболического синдрома. Женщины в ХК были моложе, но при этом медианы всех характеристик МС у них оказались достоверно больше. Так, имели место статистически значимые различия по объему висцеральной жировой ткани (ВЖТ), являющейся маркером абдоминального ожирения (АО), уровню общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и концентрации инсулина натощак, который, находясь в пределах нормального диапазона, был выше у лиц, перенесших пангистерэктомию. Медианы индекса *Caro* также достоверно отличались, характеризуя выраженную инсулинорезистентность в группе женщин в хирургическом климаксе. Это свидетельствует о том, что снижение уровня эстрогенов любого происхождения, особенно при хирургическом климаксе, инициирует процессы, приводящие к развитию МС. Помимо этого, в исследуемых группах статистически значимо отличались медианы уровня фибриногена с большим значением в ЕК, что свидетельствует о склонности к гиперкоагуляции.

Артериальная гипертензия (АГ) в первые пять лет климактерия развилась у 266 (88,9%) человек

первой группы и у 186 (86,9%) – во второй группе (рис. 1). Столь высокая частота АГ в постменопаузе, в отличие от общепопуляционной [15], может объясняться различными причинами, прежде всего

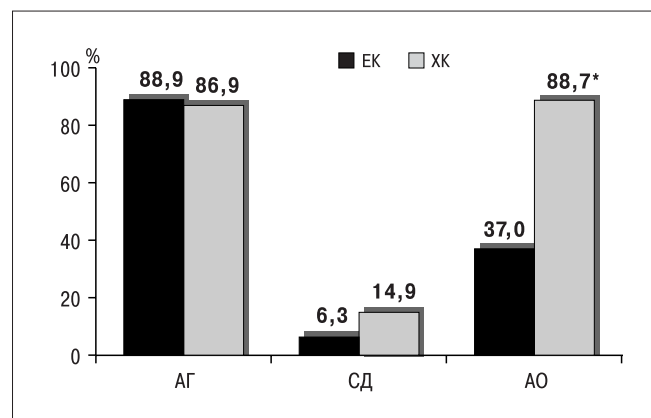


Рисунок 1. Частота выявления артериальной гипертензии, сахарного диабета II типа и абдоминального ожирения (в %) у пациенток в раннем периоде (первые пять лет) естественного (ЕК) и хирургического (ХК) климакса

Примечание.

Остальные сокращения в тексте;

* $p < 0,05$ – достоверность различий между группами.

гиперсимпатикотонией, эндотелиальной дисфункцией, инсулинорезистентностью, а также другими факторами [1].

В исследуемых группах с разной частотой регистрировались определенные типы суточного профиля АД (рис. 2). У женщин в хирургическом климаксе по сравнению с естественным выявлено достоверное преобладание типа «Over-dipper», что, как известно, может свидетельствовать о высоком риске ишемических осложнений. Кроме того, в ХК достоверно чаще регистрировался и другой неблагоприятный суточный профиль АД – «Non-dipper». При естественном климаксе, напротив, было больше пациенток с ночной АГ – профиль «Nighth-peak-er» встречался у 32% человек в первой группе и лишь у 7,5% – во второй.

Анализ результатов СМАД не выявил статистически значимых различий показателей в зависимости от генеза климакса (табл. 2). Вместе с тем, как у больных в естественном, так и в хирургическом климаксе имели место нарушения суточного

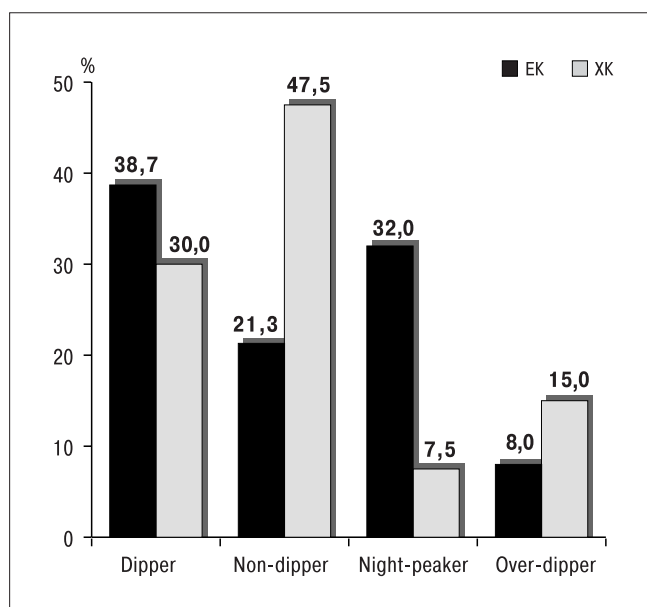


Рисунок 2. Частота (в %) различных типов суточного профиля артериального давления у женщин в естественном (ЕК) и хирургическом (ХК) климаксе

Таблица 2

Результаты СМАД у женщин в климаксе различного генеза

Показатель	Естественный климакс (n = 299)	Хирургический климакс (n = 214)
Ср. САДд, мм рт. ст.	135,5 (128,2–151,2)	132,6 (124–138)
Ср. САДн, мм рт. ст.	121,1 (112,1–133,5)	120,6 (108–130)
Ср. ДАДд, мм рт. ст.	79,4 (74,7–83,7)	82 (76–90)
Ср. ДАДн, мм рт. ст.	71,3 (63,8–78,5)	76 (64,5–85)
СИ САД, %	8,1 (4,7–15,2)	7 (2,9–11,2)
СИ ДАД, %	8,7 (4,4–16,9)	9,7 (5,5–16,7)
ИВ САДс, %	42 (22,4–74,5)	25 (3,2–54)
ИВ САДд, %	23,5 (9,7–53,3)	16 (0–34)
ИВ ДАДс, %	44 (21,8–60)	31 (13–63)
ИВ ДАДд, %	15,5 (10,7–34,5)	12,5 (3,8–41)
ИВ ДАДн, %	50 (24,2–62,5)	28 (0–50)
В САДс, мм рт. ст.	17,3 (13,8–19,6)	13,2 (11–14,9)
В САДд, мм рт. ст.	18 (13,2–19,9)	12 (9–14,5)
В САДн, мм рт. ст.	10,6 (8,8–14,1)	10,5 (7,3–16,4)
В ДАДс, мм рт. ст.	13,5 (11,5–15,3)	10 (8–12,6)
В ДАДд, мм рт. ст.	13 (11,1–14,8)	9,6 (7,2–12)
В ДАДн, мм рт. ст.	10,8 (6,3–12)	7,5 (5,9–9,9)
Вел. УПСАД, мм рт. ст.	35 (22,5–45,2)	33 (24–54)
Вел. УПДАД, мм рт. ст.	24,5 (17,7–36)	35 (22–40)
Ск.УП САД, мм рт. ст/ч	13,2 (10,5–26,2)	15 (11–33)
Ск. УП ДАД, мм рт. ст/ч	10,5 (7,1–18,2)	16 (5,9–24,5)

Примечание.

Ср – среднее, д – днем, н – ночью, с – за сутки, СИ – суточный индекс, ИВ – индекс времени, В – вариабельность, Вел. УП – величина утреннего подъема, Ск. – скорость.

Таблица 3

Некоторые показатели гемодинамики у женщин в климаксе различного генеза

Показатель	Естественный климакс (n = 299)	Хирургический климакс (n = 214)
МО, л/мин	5,7 (4,9–6,6)	5,3 (4,3–6,1)
СИ, л/мин/м ²	3,0 (2,6–3,4)	2,6 (2,3–3,3)
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	1620,0 (1418,7–1826,0)	1738,0* (1458,4–2032,3)
Частота типов гемодинамики		
Эукинетический, %	54 %	13 %*
Гипокинетический, %	16 %	62 %*
Гиперкинетический, %	30 %	25 %

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различий показателей между группами.

профиля АД. Особенности суточной кривой АД в хирургическом климаксе, по сравнению с нормальными значениями [12], являлись повышение АД ночью (у 70% женщин среднее САД ночью было выше 130 мм рт. ст., среднее ДАД ночью – выше 85 мм рт. ст.) и в ранние утренние часы (у 60% величина утреннего подъема САД 33 мм рт. ст., ДАД – 35 мм рт. ст.), нагрузка АД ночью (индекс времени ДАД ночью до 50%), высокоскоростной утренний подъем АД (для САД до 33 мм рт. ст./ч, для ДАД – до 25 мм рт. ст.). В естественном климаксе выявлена длительная нагрузка систолическим артериальным давлением в течение суток, особенно в активный период (индекс времени САД за сутки от 22 до 75%, САД днем – от 10 до 53%).

Таким образом, в климаксе различного генеза у половины женщин формируются типы суточных кривых АД, отражающие ночную гипертензию.

Проведенный корреляционный анализ показал, что при АД в хирургическом климаксе имеется тесная корреляционная взаимосвязь параметров АД и абдоминального ожирения ($r = 0,564–0,975$; $p < 0,05$); в естественном климаксе значимых корреляционных связей выявлено не было. Кроме того, при ХК имело место преобладание гипокинетического типа гемодинамики, в то время как в естественном климаксе у трети (30%) пациенток регистрировался гиперкинетический тип гемодинамики и в четыре раза чаще, чем в хирургическом – эукинетический вариант кровообращения (табл. 3).

Абдоминальное ожирение регистрировалось в ХК в 2,4 раза чаще, чем при ЕК, и зафиксировано у 88,7% женщин, в то время как частота выявления сахарного диабета статистически не отличалась в сравниваемых группах (см. рис. 1).

Таким образом, в ранние сроки как естественного, так и хирургического климакса, формируются основные компоненты метаболического синдрома (АГ, АО, гиперлипидемия, сахарный диабет),

который, как известно, многократно увеличивает риск кардиоваскулярных осложнений [16].

При анализе частоты выявления известных факторов риска (рис. 3) установлено, что у подавляющего большинства женщин в климаксе имеются один и более факторов риска. Наиболее часто в качестве изолированного фактора риска регистрировались малоподвижный образ жизни или увеличенная окружность талии (рис. 4). Совокупность двух факторов была представлена увеличенной ОТ с повышенным уровнем холестерина или увеличенной ОТ с гиперфибриногенемией (см. рис. 4). Наличие одновременно повышенных ОТ, концентраций холестерина и фибриногена (три фактора риска) установлены у 12% женщин в первой группе и у 8% – во второй. Обращает на себя внимание, что у большинства женщин в качестве фактора риска имеет место увеличенная ОТ. Известно, что

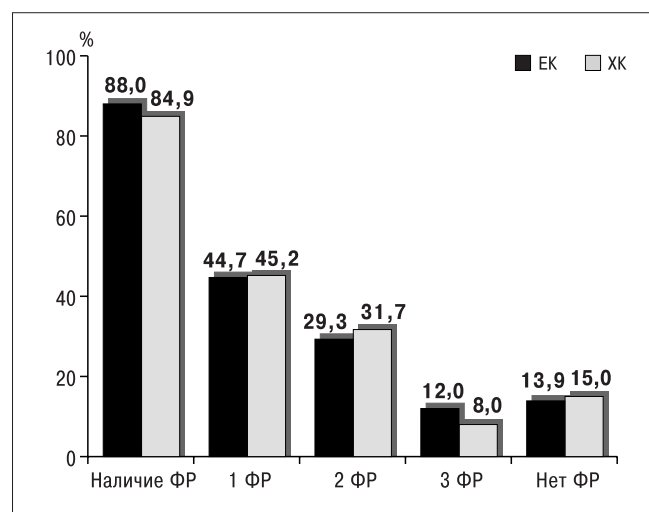


Рисунок 3. Частота (в %) различных факторов риска (ФР) у женщин в естественном (ЕК) и хирургическом (ХК) климаксе

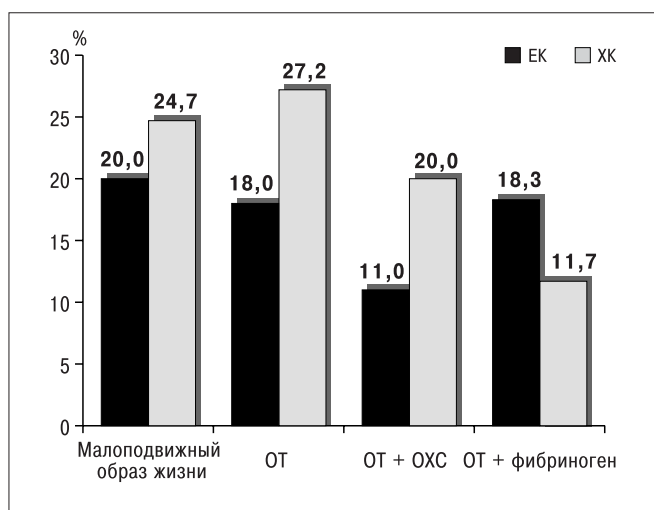


Рисунок 4. Наиболее частые факторы риска у женщин в естественном (ЕК) и хирургическом (ХК) климаксе

Примечание.

ОТ – окружность талии, ОХС – общий холестерин.

превышающая норму ОТ является характеристикой абдоминального ожирения, которое для женщин является значимым фактором риска развития ИБС и ее осложнений [17]. Это подчеркивает значимость АО в возникновении сердечно-сосудистых осложнений в постменопаузе. Особенно важную роль играет АО в хирургическом климаксе. По нашим данным, АО развивается уже в ранние сроки после операции – первые три года после хирургического вмешательства у 88% женщин [7]. АО является, вероятно, следствием остро возникшего снижения уровня половых гормонов. При гипоестрогении возникают инсулинорезистентность, гиперсимпатикотония, относительная гиперандрогения, которые приводят к увеличению количества висцерального жира [18].

Лишь у 37 и 28 обследованных с АГ в первой и второй группах, соответственно, не обнаружено ни одного фактора риска (см. рис. 3).

По данным эхокардиографии, гипертрофия левого желудочка, которая, как известно, значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, выявлена у 216 (72,2%) пациенток в первой группе и у 165 (77,2%) – во второй. При этом в ЕК преобладал концентрический вариант ГЛЖ, в то время как в хирургическом – эксцентрический (рис. 5). Выявленные особенности позволяют предполагать, что в естественной менопаузе, в связи с частым формированием концентрической ГЛЖ, может повышаться риск развития нарушений ритма сердца (НРС) [19], а при эксцентрической ГЛЖ в хирургическом климаксе – хронической сердечной недостаточности [20].

Особенности структурной перестройки ЛЖ в естественном и хирургическом климаксе, вероятно, объясняются влиянием различных факторов на миокард ЛЖ. Так, в наших предыдущих исследованиях установлено, что в естественном климаксе основное значение имеют систолическая артериальная гипертензия и гиперкинетический тип гемодинамики [8], в хирургическом – метаболические нарушения, в первую очередь инсулинорезистентность, и гипокинетический тип гемодинамики [7]. Подтверждением этого служит также обнаружение ГЛЖ у 18 женщин в хирургическом климаксе при отсутствии АГ. У всех этих пациенток была доказана инсулинорезистентность.

При динамическом наблюдении было установлено, что при естественном климаксе преобладающим вариантом нарушения ритма сердца была фибрилляция предсердий (у 72% обследованных), в хирургическом – суправентрикулярная экстрасистолия (рис. 6).

Важной особенностью обследованных женщин являлось достаточно частое развитие у них в ближайшие пять лет после наступления менопаузы не только АГ (у 88,9 и 86,9% в первой и второй группах, соответственно), но и ее сочетания с другой патологией (рис. 7). Количество пациенток, у которых АГ не сочеталась с какими-либо заболеваниями в изучаемых группах достоверно не отличалось – 136 (51,1%) женщин в ЕК и 91 (48,9%) – в ХК.

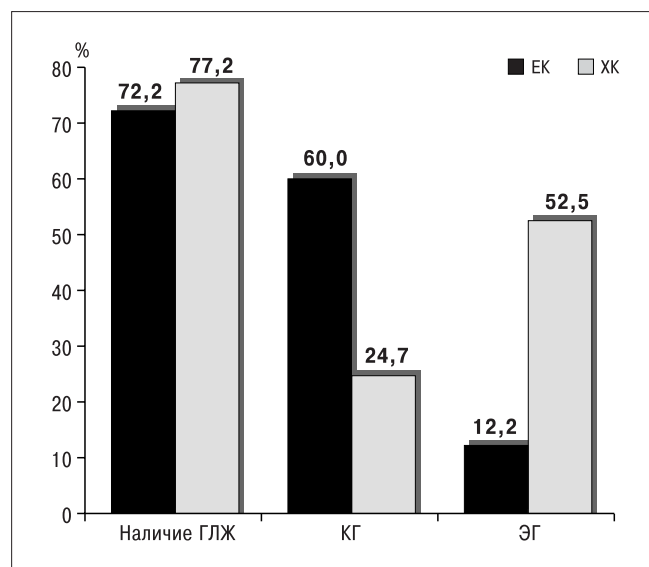


Рисунок 5. Частота (%) различных типов геометрии левого желудочка у женщин в естественном (ЕК) и хирургическом (ХК) климаксе

Примечание.

КГ – концентрическая гипертрофия, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия;

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий между группами.

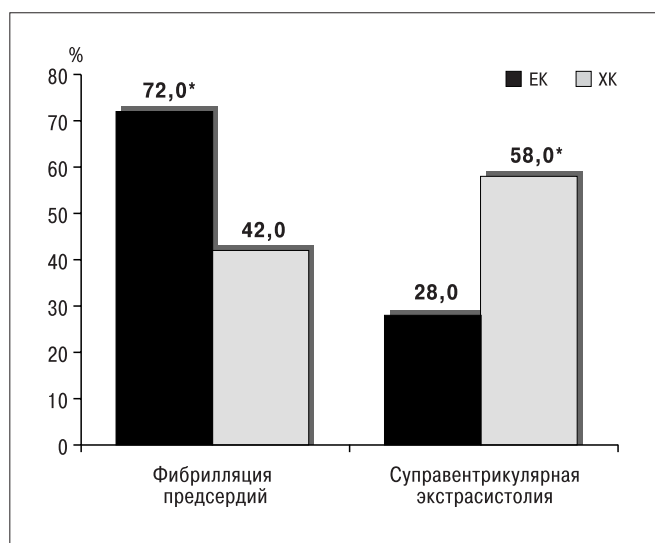


Рисунок 6. Виды нарушений ритма сердца (в %) у пациенток в естественном и хирургическом климаксе

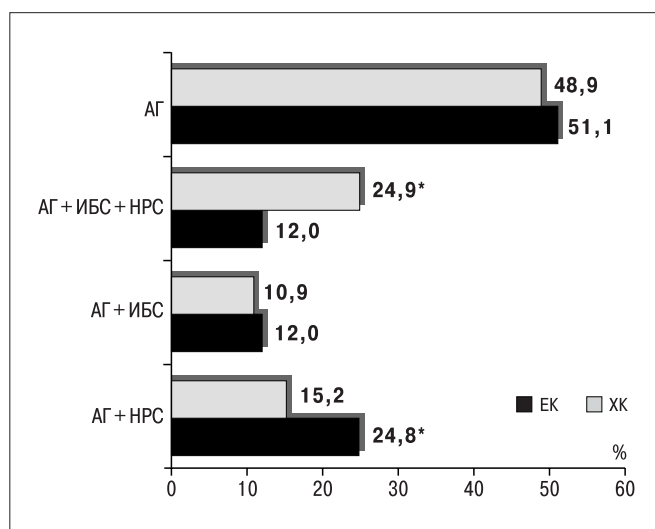


Рисунок 7. Структура основной кардиоваскулярной патологии (%) у пациенток с артериальной гипертензией в естественном и хирургическом климаксе

Примечание.

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НРС – нарушения ритма сердца.

Женщин, имеющих АГ и НРС, было в 1,6 раза больше в ЕК, чем при ХК. Соотношение обследованных с АГ и ИБС в группах не отличалось. Пациенток, страдающих тремя заболеваниями, было в два раза больше ($p \leq 0,05$) в ХК. Следовательно, у женщин в климаксе часто развивается сочетанная кардиоваскулярная патология, формирование которой начинается с первых лет менопаузы. Это диктует необходимость раннего выявления указанных нарушений и проведения профилактических мероприятий для предотвращения осложнений.

Таким образом, у большинства пациенток в раннем периоде как естественного, так и хирургического климакса имеются два и более факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений. В ранние сроки как естественного, так и хирургического климакса развиваются основные компоненты метаболического синдрома. Формирование метаболического синдрома в хирургическом климаксе начинается с возникновения абдоминального ожирения, в естественном – артериальной гипертензии. Для половины женщин в климаксе характерно сочетание нескольких заболеваний сердечно-сосудистой системы, что может существенно повышать риск развития фатальных осложнений – инфаркта миокарда, инсульта. Особенно следует отметить, что три сердечно-сосудистых заболевания выявлялись у каждой четвертой (24,9%) женщины, перенесшей удаление матки и придатков, в естественной постменопаузе – только у каждой десятой. При этом в климаксе различного генеза имеются отличия в течении артериальной гипертензии. Так, в естественном климактерии преобладает повышение систолического АД, чаще встречается гиперкинетический тип гемодинамики, в хирургическом – регистрируется ночная гипертензия и гипокинетический тип гемодинамики. Также имеются различия в структуре нарушений ритма сердца. В частности, для естественного климакса характерно преобладание фибрилляции предсердий, для хирургического – суправентрикулярной экстрасистолии. Выявленные различия указывают на необходимость дифференцированного подхода к профилактике кардиоваскулярной патологии у пациенток в климаксе различного происхождения. Особенно важно раннее предупреждение развития факторов риска сердечно-сосудистых расстройств, в частности в ХК абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, ночной гипертензии и эксцентрической ГЛЖ, в ЕК – в первую очередь артериальной гипертензии, а также концентрической ГЛЖ.

ВЫВОДЫ

1. У женщин в климаксе выявляются многие факторы риска, в первую очередь метаболические (абдоминальное ожирение, уровень холестерина).
2. Артериальная гипертензия развивается в первые пять лет более чем у 80% женщин и характеризуется определенными особенностями, зависящими от причины климактерии.
3. На фоне выявленных факторов риска и артериальной гипертензии в естественном климаксе ча-

ше формируется концентрическая ГЛЖ, в хирургическом – эксцентрическая ГЛЖ.

4. У половины женщин в климаксе выявляется сочетание артериальной гипертонии со стенокардией или нарушениями ритма сердца.

5. В естественном климаксе преобладающим нарушением ритма сердца является фибрилляция

предсердий (72%), в хирургическом – суправентрикулярная экстрасистолия (58%).

6. В хирургическом климаксе меры профилактики должны быть направлены прежде всего на предотвращение абдоминального ожирения и инсулинорезистентности, в естественном – артериальной гипертонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М., 2001; 685.
2. Genazzani A.R., Gambacciani M. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International menopause society expert workshop. J Climacteric 2000; 3: 233–40.
3. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Media Medica 2004; 163.
4. Вебер В.Р., Фишман Б.Б., Рубанова М.П. и соавт. Факторы риска и артериальная гипертензия. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости 2006; 2: 8–12.
5. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321–33.
6. Скибицкий В.В., Шухардина Е.Л., Медведева Ю.Н., Кармазина В.В. Взаимосвязь ремоделирования левого желудочка с гемодинамическими и метаболическими факторами у женщин с артериальной гипертонией в ранней постменопаузе. Южно-Российский медицинский журнал 2004; 3: 16–19.
7. Медведева Ю.Н. Структурно-функциональное состояние сердца при метаболическом синдроме у женщин в хирургическом климаксе. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Краснодар 2005; 20.
8. Шухардина Е.Л. Особенности артериальной гипертонии в ранней постменопаузе. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Краснодар 2004; 18.
9. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. М., 2004; 28.
10. 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.
11. Caro F.J. Insulin resistance in obese nonobese man. Clin Endocrinol Metab 1991; 736: 691–5.
12. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1997; 32.
13. 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.
14. 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: 550–1558.
15. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов Д.Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1: 10–5.
16. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции. Кардиология 2001; 3: 4–9.
17. Калашникова М.Ф., Катхуря Ю.Б., Мельниченко Г.А. Особенности пери- и постменопаузального периода у женщин с эндокринными заболеваниями. Проблемы репродукции 2003; 1: 44–52.
18. Григорян О.Р., Чернова Т.О., Анциферов М.Б. Инсулинорезистентность и патофизиологические аспекты старения женщин. Проблемы репродукции 2001; 1: 11–7.
19. Cohn J.N., Johnson G.R., Shabetai R., et al. For the V-HeFTVA Cooperative Studies Group Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. Circulation 1995; 91(10): 2619–26.
20. Шляхто Е.В., Белоусов Ю.Б., Кириченко А.А. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе. Кардиология 2003; 4: 88–95.

КОРРЕКЦИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РОДАХ

РЕЗЮМЕ

Обследовано 178 рожениц. Из них основную группу наблюдения составили 98 рожениц с компенсированной формой фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Сорока пяти роженицам основной группы внутривенно капельно вводили 400 мг актовегина в 200 мл физиологического раствора. В контрольную группу вошли 80 рожениц. В латентную и активную фазу первого периода родов у всех рожениц изучали двигательную активность плода (ДАП), дыхательные движения плода (ДДП), показатели кардиотокографии (КТГ), сатурацию плода ($FSpO_2$). Выявлено, что внутривенное капельное введение Актовегина в родах при ФПН обеспечивает эффективную коррекцию состояния плода при гипоксии, приводит к улучшению адаптационно-компенсаторных возможностей плода и способствует повышению его устойчивости к родовому стрессу.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, роды, гипоксия плода, актовегин.

ABSTRACT

A hundred and seventy eight parturients were examined. The main group was composed of 98 parturients with the compensated form of fetoplacental insufficiency (FPI). Forty five parturients were receiving intravenous drop injections of 400 mg Actovegin in the 200 ml physiological solution. The control group was made up of 80 parturients. The fetus motor activity, respiratory movements, cardiotocography indicators and fetus saturation ($FSpO_2$) were studied during the active phase of the labor first period in all parturients. It was found that the intravenous injection of Actovegin in labor with the fetoplacental insufficiency ensures the effective correction of the fetus condition, improves its adaptation and compensatory potential as well as raises its resistance to the labor stress.

Key words: fetoplacental insufficiency, labor, fetus hypoxia, Actovegin.

И.С.Сидорова,
И.О.Макаров,
О.С.Биливская

Московская
медицинская академия
им. И.М.Сеченова

✉ Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Макаров
Игорь Олегович,**
д.м.н., профессор
кафедры акушерства и
гинекологии
факультета
послевузовского
профессионального
образования врачей
ММА им. И.М.Сеченова

Адрес: 127549 Москва,
Костромская, 3

Развитие фетоплацентарной недостаточности (ФПН) происходит вследствие неблагоприятного воздействия различных экзогенных факторов, на фоне экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, а также при целом ряде акушерских осложнений. Плод, развивающийся в условиях хронической гипоксии, наиболее подвержен высокому риску повреждения в родах жизненно важных органов и систем, возникновению гипоксии и асфиксии [1, 2].

В процессе ведения родов через естественные родовые пути у пациенток с хронической ФПН основное внимание следует уделять мониторингу наблюдению за состоянием плода и предотвращению прогрессирования гипоксии. При оценке результатов диагностики и выборе медикаментозной терапии необходимо учитывать основные патофизиологические изменения в организме плода, обусловленные хронической гипоксией. Так, в условиях гипоксии организм плода полностью переходит на энергетически менее выгодный путь активации анаэробного гликолиза. Происходит не только уменьшение содержания кислорода в крови плода, но и нарушение процессов его утилизации [1, 3]. Особенности биохимического статуса плода, находящегося в состоянии гипоксии, определяют направленность патогенетической терапии.

Гемодинамические изменения в фетоплацентарной системе, происходящие на фоне родовой деятельности, такие как снижение кровотока в маточной артерии во время пика схватки и снижение кровотока в артерии пуповины при нарастании силы сокращения матки, могут отрицательно влиять на состояние плода и обуславливают необходимость медикаментозной коррекции для обеспечения нормального течения родов [3, 4].

Одним из наиболее эффективных средств терапии фетоплацентарной недостаточности, начиная с 1991 г., является препарат Актовегин, влияющий на процессы внутриклеточного метаболизма [2]. Под действием Актовегина в клетке повышается обмен высокоэнергетических фосфатов; активируются ферменты окислительного фосфорилирования, повышается активность щелочной фосфатазы, ускоряется синтез углеводов и белков; оптимизируется распад продуктов анаэробного гликолиза; улучшается транспорт глюкозы за счет активации ее переносчиков. Кроме того, проявляется супероксиддисму-

тазная активность препарата, позволяющая считать его антиоксидантом. Следует отметить, что эффекты Актовегина наиболее выражены при гипоксическом характере повреждения тканей [2, 3, 5].

Таким образом, фармакологические эффекты Актовегина полностью соответствуют характеру метаболических нарушений у плода в условиях хронической фетоплацентарной недостаточности.

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности коррекции фетоплацентарной недостаточности в родах с помощью Актовегина.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 178 рожениц. Основную группу составили 98 пациенток с компенсированной формой ФПН, которая была выявлена и подтверждена антенатально.

В контрольную группу вошли 80 рожениц. Беременность и роды у пациенток этой группы протекали без существенных осложнений, которые могли бы оказать отрицательное влияние на исход родов, состояние плода и новорожденного.

Все исследования выполнены в первом периоде родов в сроки 38–41 недель, при головном предлежании плода. В латентную фазу родов у всех обследованных пациенток проводили предварительную комплексную функциональную оценку состояния плода.

Родильницы основной группы были произвольно разделены на две подгруппы. Пациенткам первой подгруппы основной группы (53 женщины) для профилактики прогрессирования внутриутробной гипоксии каждые три часа внутривенно струйно вводили 5 мл 5%-ного р-ра аскорбиновой кислоты в 10 мл физиологического раствора и 100 мг кокарбоксилазы. Вторую подгруппу составили 45 женщин, которым внутривенно капельно вводили 400 мг Актовегина в 200 мл физиологического раствора со скоростью 25–30 капель в минуту. Средняя продолжительность инфузии Актовегина составила $64,3 \pm 5,8$ минут.

Повторную оценку состояния плода в активную фазу родов у рожениц первой подгруппы наблюдения проводили через два часа после первого исследования, а у рожениц второй подгруппы – через час после окончания введения Актовегина.

Возраст женщин основной группы находился в пределах 17–36 лет и составил в среднем $25,1 \pm 3,8$ лет. Возраст пациенток в контрольной группе колебался от 16 до 37 лет, составляя в среднем $23,6 \pm 0,9$ г.

Среди пациенток основной и контрольной групп первая беременность и первые роды были, соответственно, у 51 (52%) и 32 (40%), повторная беремен-

ность и первые роды – у 24 (24,5%) и 25 (31,3%), повторные роды – у 23 (23,5%) и 23 (28,7%) женщин.

В структуре экстрагенитальных заболеваний у рожениц основной группы существенное место занимали сердечно-сосудистые заболевания – 24,5%; патология желудочно-кишечного тракта – у 20,5%; нейроэндокринные нарушения – у 17,8%. У 19 (23,9%) рожениц контрольной группы в анамнезе отмечены такие заболевания, как нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу у 7 (8,8%), хронический гастрит – у 5 (6,3%), нарушения жирового обмена – у 4 (5%).

Менструальная функция была нарушена у 24,5% женщин основной группы и у 7,5% пациенток контрольной группы. При этом чаще всего имели место хронический сальпингоофорит (в 28,6 и 8,8% случаях – в основной и контрольной группе, соответственно) и эрозия шейки матки (в 23,5 и 7,5% наблюдениях, соответственно, по группам).

Среди осложнений беременности в I триместре у пациенток основной группы преобладали ранний токсикоз (28,6%) и угроза самопроизвольного аборта (23,8%). Во II триместре наиболее распространенным осложнением были угроза прерывания беременности (31,1%) и анемия (18,4%). В III триместре беременности у всех пациенток основной группы имела место компенсированная форма ФПН. У подавляющего большинства (69,8%) пациенток основной группы беременность осложнилась гестозом. При этом гестоз легкой степени имел место в 52% случаев, а гестоз средней степени тяжести – в 17,3% случаев.

В контрольной группе у всех обследованных рожениц беременность закончилась срочными родами через естественные родовые пути.

У женщин основной группы роды осложнились несвоевременным излитием околоплодных вод (в 32,1 и 31,1% случаях, соответственно, по группам) и прогрессированием ФПН в первой подгруппе у 8 (15,1%) рожениц, в связи с чем им было выполнено кесарево сечение в экстренном порядке.

В контрольной группе родились 80 доношенных детей, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Все дети выписаны домой в удовлетворительном состоянии через $4,98 \pm 0,21$ суток после рождения.

В основной группе родились 98 детей. Оценка по шкале Апгар у новорожденных основной группы колебалась от 5 до 8 баллов.

В асфиксии средней степени тяжести родились 5 (9,4%) детей в первой подгруппе наблюдения. У 15 (28,3%) и 6 (13,3%) новорожденных в первой и второй подгруппе, соответственно, в периоде ранней адаптации была отмечена церебральная ишемия легкой и средней степени тяжести.

Синдром аспирации околоплодными водами отмечен у 5 (9,4%) новорожденных первой подгруппы.

Для оценки функционального состояния плода во время родов изучали поведенческие реакции плода при помощи эхографии, которую выполняли дважды в течение 60 мин в первом периоде родов, используя аппарат Dornier AI 5200. Двигательную активность плода (ДАП) оценивали на основании определения количества ее эпизодов и характера движений туловищем и конечностями. При этом регистрировали продолжительность эпизодов ДАП и их взаимосвязь с маточными сокращениями, выделяли генерализованные движения плода (ротационные движения туловищем одновременно с конечностями) и изолированные движения (движения конечностями) [3, 5].

Дыхательные движения плода (ДДП) определяли при продольном и поперечном сканировании туловища плода в масштабе реального времени, в режиме В/М по характеру смещения грудной клетки и живота плода. Регистрировали количество и продолжительность эпизодов ДДП, частоту и форму дыхательных движений, взаимосвязь с маточными сокращениями. Различали три вида дыхательных движений плода: низкоамплитудные ДДП (нормальной формы, с амплитудой менее 5 мм), высокоамплитудные ДДП (нормальной формы, с амплитудой более 5 мм) и эпизоды ДДП типа «gasps» (судорожные дыхательные движения плода с затрудненным вдохом). Сократительную активность миометрия регистрировали с помощью тензотриггерного датчика кардиотокографа FETALGARD 3000, фиксированного в области дна матки [3, 5, 6].

Во всех наблюдениях основной и контрольной групп во время родов, в латентную и активную фазы (параллельно с эхографией) проводили компьютерную томографию (КТГ) с помощью кардиотокографа FETALGARD 3000. Оценка реактивности сердечно-сосудистой системы плода проводили по балль-

ной шкале, разработанной на кафедре акушерства и гинекологии ФППО ММА им. И.М.Сеченова [2, 3].

Одним из современных методов оценки состояния плода в родах является определение степени насыщения гемоглобина плода кислородом (сатурация – $FSpO_2$) с помощью фетальной пульсовой оксиметрии (пульсоксиметр Nellcor Puritan Bennet N-400). Результаты этого исследования позволяют судить о степени выраженности гипоксии плода [7–9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования, проведенные в латентную фазу родов, позволили оценить исходное состояние плода перед началом проведения лечения, направленного на предотвращение прогрессирования гипоксии плода.

По данным эхографии во всех наблюдениях контрольной группы регистрировали только генерализованные движения плода, что расценивали как признак его нормального состояния, в соответствии с принятыми критериями [3, 5].

В основной группе в латентную фазу родов отмечали не только генерализованные, но и изолированные движения плода.

В контрольной группе время ДАП составило $635,6 \pm 36,8$ с (17,6% от времени наблюдения). Общая длительность всех эпизодов ДАП при первичной оценке в основной группе составила $359,4 \pm 21,3$ с (10,0% от времени наблюдения).

В контрольной группе эпизоды генерализованных движений плода наблюдались практически одинаково часто как в схватку, так и между маточными сокращениями, но продолжительность эпизодов ДАП вне схватки была достоверно меньше (табл. 1).

В основной группе эпизоды генерализованных движений между схватками отмечались чаще, и

Таблица 1

Характеристика эпизодов генерализованных движений плода (ГДП) в латентную фазу родов у рожениц основной и контрольной групп

Параметры	Основная группа, $n = 98$	Контрольная группа, $n = 80$
Количество эпизодов ГДП, %		
– в схватку	40,7*	50,6
– между схватками	59,3*	49,4
Длительность эпизода ГДП, с		
– в схватку	$33,8 \pm 4,2^*$	$28,5 \pm 5,1$
– между схватками	$33,9 \pm 2,8^*$	$23,2 \pm 2,3$

Примечание.

* Наличие достоверных различий ($p < 0,05$) по сравнению с данными контрольной группы.

длительность эпизодов ДАП была достоверно больше, чем в контрольной группе.

Длительность эпизодов изолированных движений в основной группе составила $38,5 \pm 5,1$ с (1,1% от времени наблюдения). Все эпизоды изолированных движений плода регистрировали только между маточными сокращениями, а их длительность составила $5,0 \pm 0,7$ с.

В контрольной группе 62,8% маточных сокращений сочетались с эпизодами ДАП. При этом в первой подгруппе основной группы 40,7% маточных сокращений сопровождалось эпизодами ДАП, тогда как во второй подгруппе только 38,9% схваток сочетались с двигательной активностью плода.

Во всех группах схватки, которые сопровождались эпизодами ДАП, продолжались в среднем $49,6 \pm 5,6$ с. Сокращения матки, не сочетавшиеся с двигательной активностью плода, были короче и составили в среднем $26,1 \pm 3,6$ с ($p < 0,05$).

При оценке дыхательной активности плодов в латентную фазу родов во всех наблюдениях контрольной группы регистрировали низкоамплитудные ДДП. Общая длительность эпизодов ДДП составила $91,6 \pm 18,9$ с, что соответствует 2,6% от времени наблюдения. Все эпизоды ДДП в контрольной группе происходили только между сокращениями матки. При этом частота ДДП была 20–25 в минуту с амплитудой $4,5 \pm 0,7$ мм. Длительность одного эпизода ДДП составила в среднем $20,8 \pm 1,9$ с.

В основной группе наряду с эпизодами низко- и высокоамплитудных ДДП имели место патологические формы дыхательных движений «gasps». Общая длительность эпизодов ДДП в основной группе составила 13,6% от времени наблюдения, что почти в 5,5 раз больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). По частоте встречаемости эпизоды ДДП распределились следующим образом: чаще всего наблюдали эпизоды высокоамплитудных ДДП (59,6%), каждый третий эпизод (31,4%) характеризовался низкоамплитудными ДДП, а каждый десятый – эпизодом ДДП типа «gasps» (9,1%).

Характеристики эпизодов низкоамплитудных ДДП и их зависимость от маточных сокращений совпадали с аналогичными параметрами в контрольной группе.

Продолжительность эпизодов ДДП типа «gasps», составившая в среднем $59,3 \pm 7,8$ с, была значительно меньше ($p < 0,05$) в сравнении с эпизодами высокоамплитудных ДДП – $103,3 \pm 4,7$ с.

При изучении кардиотокограмм в контрольной группе в латентную фазу родов не было обнаружено каких-либо патологических изменений.

В основной группе в латентную фазу родов преобладали начальное (55,1% наблюдениях) и умеренное (34,7%) нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плода.

В латентную фазу родов значения сатурации ($FSpO_2$) плода в контрольной группе во всех наблюдениях были выше, чем в основной. При этом в контрольной группе на пике схватки отмечали повышение сатурации плода, тогда как в основной группе самые высокие значения сатурации плода отмечали между схватками, а пик схватки сопровождался падением сатурации с последующим ее восстановлением (табл. 2).

В активную фазу родов в контрольной группе общая длительность всех эпизодов ДАП составила $623,6 \pm 42,7$ с, что соответствует 17,3% от времени наблюдения. После проведения медикаментозного лечения, направленного на предотвращение прогрессирования гипоксии плода, в первой подгруппе основной группы общее время эпизодов ДАП было $296,5 \pm 34,2$ с – 8,2% от времени наблюдения, а во второй подгруппе все эпизоды ДАП продолжались $523,7 \pm 21,8$ с, или 14,5% от времени наблюдения.

В контрольной группе в активную фазу родов отмечена зависимость частоты и длительности движений плода от маточных сокращений. Так, во время схватки плод совершал генерализованные движения в среднем в четыре раза чаще, и длился один такой эпизод ДАП в два раза дольше. В первой подгруппе основной группы ДАП была снижена. Более продолжительные эпизоды ДАП чаще регистриро-

Таблица 2

Показатели сатурации плода в основной и контрольной группах в латентную фазу родов

Группы рожениц	Периоды оценки сатурации в схватку, %			
	Начало схватки	Пик схватки	Окончание схватки	Между схватками
Основная группа, $n = 98$	$41,7 \pm 4,3^*$	$38,9 \pm 1,5^*$	$41,5 \pm 4,8^*$	$45,0 \pm 3,2^*$
Контрольная группа, $n = 80$	$54,6 \pm 3,8$	$56,5 \pm 2,4$	$53,3 \pm 3,6$	$59,3 \pm 2,3$

Примечание.

* Наличие достоверных различий ($p < 0,05$) по сравнению с данными контрольной группы.

вали между схватками. Во второй подгруппе после введения Актовегина эпизоды генерализованных движений плода характеризовались сходными параметрами с контрольной группой (табл. 3).

Следует подчеркнуть, что только в первой подгруппе наблюдения в активную фазу родов между сокращениями матки отмечены эпизоды изолированных движений плода продолжительностью $4,2 \pm 0,8$ с, а их общая длительность составила $21,2 \pm 1,7$ с (0,59% от времени наблюдения).

В активную фазу родов в контрольной группе и во второй подгруппе наблюдения эпизодов ДДП зарегистрировано не было. В первой подгруппе отмечали эпизоды высокоамплитудных движений и эпизоды ДДП типа «gasps», которые чаще происходили во время схваток.

Эпизоды высокоамплитудных ДДП, сочетавшиеся с маточными сокращениями, достоверно ($p < 0,05$) отличались большей амплитудой ($9,1 \pm 0,8$ мм) и продолжительностью ($25,2 \pm 1,8$ с) при сравнении их с эпизодами ДДП в промежутках между схватками, параметры которых составили, соответственно, $6,5 \pm 0,6$ мм и $15,4 \pm 0,6$ с.

По результатам КТГ наиболее выраженные патологические изменения реактивности сердечно-сосудистой системы плода в активную фазу родов отмечены у рожениц первой подгруппы. При этом уменьшилось количество наблюдений с нормальной реактивностью сердечно-сосудистой системы плода с 10,2% в латентную фазу до 1,9% в активную фазу. В свою очередь до 52,8% увеличилась частота наблюдений с умеренным нарушением реактивности сердечно-сосудистой системы плода в сравнении с данными, полученными в латентную фазу (34,7%). У 5 (9,4%) обследованных рожениц первой подгруппы в активную фазу родов было зарегистрировано выраженное нарушение реактивности сердечно-сосудистой системы

плода, что послужило предпосылкой для выполнения кесарева сечения в экстренном порядке.

У многих (47%) пациенток второй подгруппы в активную фазу родов имело место начальное нарушение реактивности сердечно-сосудистой системы плода. В сравнении с латентной фазой родов в этой группе увеличилось количество наблюдений с нормальной реактивностью сердечно-сосудистой системы с 10,2 до 22,2% случаев, и практически не изменилось число случаев с умеренным нарушением реактивности (34,7% обследованных в латентную фазу родов и 31,1% в активную).

В контрольной группе значения $FSpO_2$ плода в активную фазу родов практически не менялись и были достоверно выше, чем в основной группе (табл. 4).

В первой подгруппе усиление родовой деятельности в активной фазе родов приводило к снижению сатурации плода в сравнении с латентной фазой.

Во второй подгруппе наблюдения на фоне введения Актовегина через $48,5 \pm 3,4$ мин выявлено достоверное увеличение значений $FSpO_2$, что свидетельствовало о повышении насыщения гемоглобина плода кислородом. При этом как во второй подгруппе, так и в контрольной группе наблюдали сходные изменения значений сатурации плода в зависимости от фазы сокращения матки.

Несмотря на проведенную коррекцию ФПН в 8 наблюдениях в первой подгруппе в активной фазе родов регистрировали $FSpO_2$ в пределах от 30 до 10% в сочетании с умеренным и выраженным нарушениями реактивности сердечно-сосудистой системы плода по данным КТГ. Данная клиническая ситуация расценивалась как прогрессирование хронической гипоксии плода и показание к экстренному родоразрешению путем операции кесарева сечения.

У 5 пациенток первой подгруппы наблюдения с прогрессированием фетоплацентарной недоста-

Таблица 3

Характеристика генерализованных движений плода в активную фазу родов у рожениц основной и контрольной групп

Параметры эпизодов ГДП	Основная группа		Контрольная группа, n = 80
	1 подгруппа, n = 53	2 подгруппа, n = 45	
Количество эпизодов ГДП в схватку, %	40,4*	78,9*, **	79,2
Количество эпизодов ГДП между схватками, %	59,6*	21,1*, **	20,8
Длительность одного эпизода ГДП в схватку, с	$19,1 \pm 2,9^*$	$21,6 \pm 3,4^*, **$	$30,5 \pm 1,3$
Длительность одного эпизода ГДП между схватками, с	$23,5 \pm 3,9^*$	$11,7 \pm 4,4^*, **$	$15,6 \pm 4,8$

Примечание.

* Наличие достоверных различий ($p < 0,05$) по сравнению с данными контрольной группы.

** Наличие достоверных различий ($p < 0,05$) данных между первой и второй подгруппами.

Показатели сатурации плода в основной и контрольной группах в активную фазу родов

Группы рожениц	Периоды оценки сатурации в схватку, %			
	Начало схватки	Пик схватки	Конец схватки	Между схватками
Первая подгруппа, $n = 53$	$34,1 \pm 2,5^{*,**}$	$31,8 \pm 1,2^{*,**}$	$33,5 \pm 3,4^{*,**}$	$36,9 \pm 2,5^{*,**}$
Вторая подгруппа, $n = 45$	$48,1 \pm 5,1^{**}$	$50,1 \pm 1,5^{**}$	$47,3 \pm 4,8^{**}$	$54,2 \pm 3,9^{**}$
Контрольная группа, $n = 80$	$52,6 \pm 3,8$	$55,5 \pm 2,4$	$52,9 \pm 3,6$	$58,2 \pm 2,3$

Примечание.*Наличие достоверных различий ($p < 0,05$) по сравнению с данными контрольной группы.**Наличие достоверных различий ($p < 0,05$) данных между первой и второй подгруппами.

точности выявлялся синдром достоверной гипоксии (СДГ), который характеризуется одновременным сочетанием нарушений ДДП, ДАП и снижением $FSpO_2$ менее 30%. Во всех 5 наблюдениях у новорожденных имели место аспирации околоплодными водами и церебральная ишемия.

При изучении взаимосвязи характера дыхательной активности и СДГ нами было установлено, что во всех наблюдениях, где произошла аспирация, интранатально в латентную и активную фазы родов отмечены эпизоды патологических ДДП, включая высокоамплитудные и ДДП типа «gasps», составляющие соответственно 88,7 и 11,3%.

Положительная прогностическая значимость патологических ДДП в отношении аспирационно-го синдрома составила 84,1%.

ВЫВОДЫ

1. Применение Актовегина позволило добиться оптимизации перинатальных исходов у пациенток с хронической ФПН, что свидетельствует об улучшении адаптационно-компенсаторных способнос-

тей плода и повышении его устойчивости к родовому стрессу под действием препарата.

2. После введения Актовегина в активную фазу родов у пациенток с фетоплацентарной недостаточностью все параметры двигательной активности плода приближались к таковым в контрольной группе, отсутствовала дыхательная активность плода, происходило улучшение состояния сердечной деятельности плода, что, вероятно, связано с нормализацией его метаболизма.

3. Введение Актовегина сопровождалось возрастанием значений сатурации плода, что обусловлено увеличением сродства гемоглобина к кислороду за счет повышения (под действием препарата) способностей тканей утилизировать кислород.

4. Результаты проведенных исследований позволяют определить направленность и характер патогенетической терапии хронической гипоксии плода и свидетельствуют о возможности ведения родов через естественные родовые пути у пациенток с ФПН в условиях постоянного мониторинга состояния плода и при эффективной коррекции хронической гипоксии плода с помощью Актовегина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Перинатальная фармакология. СПб.: Logos, 1994; 464.
2. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству: Учебное пособие. М.: ОАО «Издательство «Медицина»», 2006; 240.
3. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. М.: Медицинское информационное агентство, 2005; 296.
4. Полубенцев Д.Ю. Оценка состояния гемодинамики в системе мать—плацента—плод при физиологическом и осложненном течении беременности и родов. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1992; 23.
5. Данилова О.С. Интранатальное состояние плода при хронической фетоплацентарной недостаточности. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001.
6. Boylan P., Lewis P. Fetal breathing in labor. *Obstet Gynecol* 1980; 56(1): 35–8.
7. Bowes W.A., Corke B.C., Hulka J. Pulse oximetry. A review of theory, accuracy and clinical applications. *Obstet Gynecol* 1989; 74(2): 541–6.
8. McNamara H., Johnson N. Fetal monitoring by pulse oximetry and CTG. *J Perinat Med* 1993; 21(5): 475–80.
9. McNamara H., Johnson N. The effect of uterine contractions on $FSpO_2$. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(6): 644–7.

МНОГОФАКТОРНАЯ СТРАТЕГИЯ АНГИОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

РЕЗЮМЕ

У 30 больных сахарным диабетом II типа, ассоциированным с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии, в течение 16 нед оценивались гипотензивная и противоишемическая эффективность нового кардиоселективного β -блокатора третьего поколения небиволола (Небилет) с NO-модулирующей активностью и его влияние на состояние эндогенных протекторных систем (NO, белков теплового шока HSP 70) в дозах 2,5–5–10 мг/сут. По результатам исследования на фоне 16-недельной монотерапии небивололом отмечались достоверные гипотензивный и противоишемический эффекты препарата, увеличение секреции оксида азота эндотелием сосудов и, как следствие, увеличение синтеза белков теплового шока HSP 70.

Ключевые слова: небиволол, сахарный диабет II типа, оксид азота, белки теплового шока HSP 70.

ABSTRACT

Thirty patients with diabetes mellitus II type associated with the benign and moderate forms of arterial hypertension were tested for 16 weeks for hypotensive and anti-ischemic efficacy of the new cardio-selective β -blocker of the third generation Nebivolol (Nebilet) with NO-modulating activity and its effect on the condition of endogenic protective systems (NO, heat shock proteins HSP70) at the dosage of 2.5–10 mg/day. The result of the research after 16 weeks of Nebivolol monotherapy showed hypotensive and anti-ischemic effects of the drug, increased secretion of nitrogen-oxide by the vessel endothelium, and increased synthesis of heat shock proteins HSP70.

Key words: Nebivolol, diabetes mellitus type II, nitrogen oxide, heat shock proteins HSP70.

Т.Ю.Демидова

Российская
медицинская академия
последипломного
образования

 **ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

Демидова Т Ю
д.м.н., профессор
кафедры
эндокринологии и
диабетологии с курсом
эндокринной хирургии
ГОУ ДПО РМАПО
Росздрава, Москва

Адрес: 123836 Москва,
ул. Баррикадная, 2/1

Артериальная гипертензия (АГ) встречается примерно у 80% больных сахарным диабетом II типа (СД II). Наличие АГ увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и уровень смертности у данной группы больных в 2–3 раза по сравнению с пациентами без диабета [1].

В изучении патогенеза АГ основное внимание исследователей традиционно обращено на выявление повреждающих факторов, таких как ангиотензин-2, эндотелин, свободные радикалы и др. Однако в последние годы сформировалось новое перспективное направление фундаментальных исследований, основанное на изучении эндогенных цитопротекторных механизмов, в частности, системы оксид азота (NO) – стресс-белки семейства HSP 70.

Вследствие своих ауто- и паракринных функций NO является универсальным ангиопротективным веществом, которое регулирует периферическое сопротивление, артериальное давление (АД) и распределение кровотока в сосудистой сети. Помимо механизма, опосредованного активацией растворимой цГМФ, NO также регулирует базальный тонус системных, коронарных и легочных сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелиального констрикторного фактора эндотелина-1 и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний [2–5]. NO оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, а также регулирует реакцию кардиомиоцитов на адренергические стимулы [6,7]. NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, за счет чего он оказывает антиатеросклеротическое действие, поскольку замедляет образование неоинтимы и утолщение стенок сосудов при гиперхолестеринемии [8]. NO обладает противовоспалительными свойствами, связанными с его способностью ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, которые привлекают моноциты к эндотелиальной поверхности и облегчают их проникновение в сосудистую стенку, инициируя атеросклеротический процесс. NO тормозит агрегацию и адгезию тромбо-

цитов [9]. Наконец, NO влияет на активность эндогенных защитных систем – простагландинов, антиоксидантов и белков теплового шока семейства HSP 70.

В организме NO синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы (NOS): двумя конститутивными – нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) и одной индуцибельной (iNOS). Конститутивные изоформы синтезируют NO в сравнительно небольших количествах в течение нескольких секунд после поступления стимула [2]. Наиболее важными физиологическими стимулами, активирующими конститутивные NOS, являются изменения концентрации внутриклеточного кальция, кислорода и напряжения сдвига, т.е. смещения крови по отношению к эндотелиальным клеткам. В отличие от конститутивных изоформ iNOS не присутствует постоянно в клетках, а синтезируется при патологических состояниях, продуцируя NO в течение длительного времени в количествах, в тысячи раз превышающих продукцию NO в норме. В норме основная роль в регуляции сердечно-сосудистой системы принадлежит eNOS.

В биологических системах NO представляет собой очень нестабильное соединение. В клеточных структурах NO быстро превращается в ион нитрита (NO_2^-), но в присутствии гемового FeI и некоторых других переходных металлов NO_2^- превращается в более стабильный ион нитрата (NO_3^-). В условиях организма в качестве метаболитов NO преобладают нитраты. Суммарная оценка нитратов и нитритов (после их восстановления до нитратов) является общепринятым методом оценки общего синтеза NO в биологических средах [2]. Поскольку NO является «короткоживущей» молекулой, многие защитные свойства NO связаны не только с прямым его действием, но и с NO-активируемыми эндогенными протекторными системами, в частности, NO-зависимой активацией синтеза стресс-белков семейства HSP 70.

HSP 70 представляет собой важное звено клеточной системы репарации, действие которой направлено на защиту процессов биосинтеза и структурной целостности белков в поврежденной клетке. Защитное действие HSP 70 реализуется их способностью диссоциировать аномальные белок-белковые агрегаты, облегчать ренатурацию денатурированных белков, ограничивать гиперпродукцию NO и препятствовать передаче апоптотического сигнала с экстраклеточных рецепторов и митохондрий [10].

При исследовании цитопротективной роли HSP в процессе повреждения сердечно-сосудистой сис-

темы наиболее ранние работы принадлежат R.Currie, в ходе которых были получены данные, свидетельствующие об увеличении синтеза HSP 70 при ишемическом или тепловом повреждении сердца [11]. В своих последующих работах R.Currie показал, что сердце предварительно «прогретых» крыс, в котором происходила заблаговременная индукция синтеза HSP 70, обладает повышенной устойчивостью к ишемическим и реперфузионным повреждениям [12]. Затем аналогичные данные были получены при ишемическом preconditionировании сердца, которое снижало размер области инфаркта при последующем тепловом шоке и защищало от тяжелой ишемии [13,14]. Кроме того, была выявлена корреляция между количеством накопленного HSP 70 и устойчивостью ткани к повреждению. R.Heads, et. al продемонстрировали, что кардиомиоциты H9c2, первичная культура кардиомиоцитов и эндотелиальные клетки, трансфицированные постоянно экспрессирующимся геном HSP 70, обладали большей устойчивостью к повреждающим воздействиям, чем обычные клетки [15].

Данные исследований последних лет показали, что оценка состояния системы NO–HSP 70 является весьма информативным критерием прогноза инфаркта миокарда [16] и осложнений СД [17]. Кроме того, оказалось, что изменение активности этой эндогенной системы может отражать эффективность лечения и использоваться для подбора адекватной лекарственной терапии [17].

Целью исследования было оценить ангиопротективные возможности нового кардиоселективного β -блокатора третьего поколения небиволола (Небилет) с NO-модулирующей активностью у больных СД II, ассоциированного с АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 30 больных СД II и АГ (5 мужчин и 25 женщин: средний возраст 62,97 года). Длительность СД $9,27 \pm 1,54$ года, длительность АГ $16,57 \pm 1,99$ года. У 24 пациентов отмечалась сопутствующая ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения I–II функционального класса.

Критериями исключения являлись тяжелая неконтролируемая артериальная гипертония (АД > 200/110 мм рт. ст.), тяжелые заболевания печени, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 мес, нестабильная стенокардия, некомпенсированная сердечная недостаточность, наличие терминальных стадий микрососудистых осложнений СД.

Все пациенты, включенные в исследование, имели избыточную массу тела или ожирение (индекс массы тела $35,53 \pm 5,42$ кг/м²). Средний уровень систолического АД (САД офисного) составлял $171 \pm 2,27$ мм рт. ст., диастолического АД (ДАД офисного) – $95,83 \pm 0,9$ мм рт. ст.

Для выявления и оценки степени выраженности ишемии миокарда и уровня АД использовалось суточное мониторирование ЭКГ (по методу Холтера) и АД (аппарат «Кардиотехника-4000АД» – ИНКАРТ, Санкт-Петербург). За эпизоды ишемии миокарда принимались периоды депрессии сегмента ST по ишемическому типу (снижение на 0,1 мВ и более, длительностью не менее 1 мин). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили по стандартной методике в течение 24–26 ч [18]. Анализировали следующие показатели: средние дневные и ночные значения САД и ДАД, их вариабельность (стандартное отклонение от средней величины), суточный индекс САД и ДАД (разница между средним дневным АД и средним ночным АД, отнесенная к среднему дневному АД и выраженная в процентах), индекс времени дневной и ночной систолической и диастолической гипертензии (процент измерений АД, превышающих 140/90 мм рт. ст. в период бодрствования и 120/80 мм рт. ст. в период сна). Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке было исключено не более 20% измерений.

В зависимости от величины суточного индекса (СИ) выделяли следующие группы больных: «Dipper» (СИ 10–22%), «Non-dipper» (СИ < 10%), «Over-dipper» (СИ > 22%), «Night-peaker» (СИ имеет отрицательное значение).

Верхними границами нормы вариабельности считали дневные значения САД – 15,7 мм рт. ст., ДАД – 13,1 мм рт. ст., ночные значения САД – 15 мм рт. ст., ДАД – 12,7 мм рт. ст. Вариабельность считали повышенной, если она превышала хотя бы одно из указанных значений.

Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) устанавливали методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением на автоматическом анализаторе «Diastat» фирмы «Bio – Rad» (США). Для коррекции гипергликемии пациенты принимали пероральные сахаропонижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Дозы пероральных сахаропонижающих препаратов корректировались на старте и оставались неизменными в

течение всего исследования при отсутствии гипогликемических реакций.

Липиды крови – общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – определялись прямым методом. Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) вычисляли по формуле Фридвальда: ЛПОНП = ТГ/2,2; ЛПНП = ОХ – ЛПВП – ЛПОНП.

Интенсивность свободно-радикального окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме. Исследование проводили спектрофлуорометрическим методом на приборе «Spectrofluorometer-320». Уровень МДА считывали в нмоль на 1 мг белка (метод Лоури).

Всем больным для оценки наличия, распространенности и степени патологических изменений в магистральных сосудах и сердце проводилось дуплексное сканирование сонных артерий в 8 основных сегментах: общая сонная артерия, ее бифуркация, наружная, внутренняя сонные артерии (с обеих сторон).

NO-продуцирующую функцию эндотелия (активность eNOS) косвенно оценивали посредством использования стандартной, предложенной D.Celermajer et. al. [19] методики. Методика основана на повышении активности eNOS вследствие изменения напряжения сдвига на эндотелии в результате механического воздействия. Стимулом, вызывающим эндотелий-зависимую дилатацию плечевой артерии, являлось временное прекращение кровотока в конечности. Повышение синтеза NO активированной eNOS приводит к вазодилатации. Кроме того, проводилось измерение изменений диаметра плечевой артерии в стандартных точках (через 30, 60, 90 с после декомпрессии) в периоде реактивной гиперемии (время максимальной вазодилатации) с помощью ультразвуковых сканеров высокого разрешения. Использовали аппарат «Aspen» (Acuson, США), датчик 3,25 МГц. В качестве модели, на которой проводили измерения, использовали плечевую артерию. Нормальной считали реакцию плечевой артерии, при которой увеличение ее диаметра в период реактивной гиперемии приближалось к 10% от исходного уровня (более 8,5%).

С целью оценки общего уровня NO мы определяли суммарное содержание стабильных метаболитов NO – нитритов и нитратов в плазме спектрофотометрическим методом с использованием реакции Грисса, после стандартной, 4-дневной подготовки пациента.

Содержание HSP 70 в лейкоцитах периферической крови определяли методом вестерн-блот-

анализа. Электрофорез проводили в 12% полиакриламидном геле, электроэлюцию белков на мембрану – в соответствии с инструкцией фирмы «Bio-rad». Мембрану последовательно инкубировали с моноклональными антителами к HSP 70 (SPA-810, «СтрессГенБиотехнологиз») в разведении 1:1000 в течение 15 часов и со вторыми антителами к мышинной сыворотке, конъюгированными с пероксидазой хрена (NA-931, «Bio-Rad»). Визуализацию антител проводили с помощью диаминобензидина.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением программы Excel (7,0) в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовали парный *t*-тест Стьюдента. Достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Дизайн исследования

Исследование являлось открытым, последовательным с титрованием дозы. Перед включением в исследование все больные получали необходимые сведения по самоконтролю гликемии, АД, режиму питания и физических нагрузок – «обучение в школе контроля диабета». За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациентам отменялись гипотензивные препараты. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные получали небиволол (Небилет, фирма «Берлин Хеми – Менарини Фарма ГмбХ», Германия). Начальная доза небиволола составляла 2,5 мг/сут с последующим увеличением до 5 мг/сут при необходимости (до достижения целевого гипотензивного эффекта). Продолжительность терапии составила 16 нед.

На контрольных визитах (раз в месяц) проводился комплексный клинический осмотр больных с определением АД, частоты сердечных сокращений, массы тела, объема талии и бедер, уровня гликемии натощак, фиксировались возможные гипогликемии, а также любые побочные медицинские события и изменения в сопутствующей медикаментозной терапии. Определение уровня HbA_{1c}, липидов крови, нитритов плазмы, дуплексное сканирование сосудов проводили 2 раза – в первой и последний визиты.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По стратификации сердечно-сосудистого риска отобранные в исследование пациенты характеризовались высокой (20%) и очень высокой (80%) степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. У больных имела место гиперхолесте-

ринемия – исходный уровень ОХ составлял $5,62 \pm 0,24$ ммоль/л, гипертриглицеридемия – $2,78 \pm 0,27$ ммоль/л. Уровень холестерина ЛПВП соответствовал нижней границе нормы – $0,9 \pm 0,04$ ммоль/л. Отмечалось увеличение уровня холестерина ЛПНП ($3,56 \pm 0,23$ ммоль/л) и ЛПНОП ($1,21 \pm 0,05$ ммоль/л).

По данным дуплексного сканирования сонных артерий утолщение слоя интима-медиа имели 37% (11) больных, стенозы от 20 до 50% по диаметру – 50% (15) больных, стенозы более 50% по диаметру – 13% (4) больных. Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных атеросклеротических изменений сосудистой стенки у обследованной группы больных.

Согласно данным исходного суточного мониторирования ЭКГ, безболевые эпизоды ишемической депрессии сегмента ST имели место у 14 пациентов (47% от общего числа лиц, прошедших курс терапии небивололом). В среднем количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки составило $4,43 \pm 0,5$ эпизода, выраженностью $0,179 \pm 0,01$ мВ, средней суммарной длительностью $20 \pm 2,95$ минут.

Результаты суточного мониторирования артериального давления (СМАД) представлены в *таблице*.

Согласно результатам СМАД, исходный средний уровень АД у отобранной группы больных соответствовал II степени АГ.

Отмечалось повышение таких независимых маркеров сердечно-сосудистых осложнений, как пульсовое АД и вариабельность САД в дневные и ночные часы.

В зависимости от величины суточного индекса (СИ) были выделены следующие группы больных: «Dipper» (СИ – 10–22%) – семь человек, «Non-dipper» (СИ < 10%) – 17 человек, «Over-dipper» (СИ > 22%) – три пациента, «Night-peaker» (СИ имеет отрицательное значение) – три человека. Важно отметить, что недостаточное снижение АД в ночные часы в настоящее время является хорошо документированным фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Все пациенты, включенные в исследование, исходно имели высокую активность процесса свободнорадикального окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствует уровень МДА, показатель которого ($0,78 \pm 0,2$ нмоль на 1 мг белка) значительно превышал таковой в контрольной группе.

У всей группы больных, участвующих в исследовании, были выявлены грубые нарушения NO-продуцирующей функции эндотелия. Больные характеризовались недостаточной или даже парадок-

Усредненные показатели АД по данным СМАД после лечения небивололом (Небилет).

Показатель	До лечения	После лечения	Разность средних величин	Вероятность ошибки (<i>p</i>)
Дневные:				
САД среднее, мм рт. ст.	158 ± 12,96	134,6 ± 9,7	23,4	< 0,001
ДАД среднее, мм рт. ст.	95,83 ± 4,89	86,1 ± 4,6	9,73	< 0,001
Пульсовое АД, мм рт. ст.	62,17 ± 8,93	48,5 ± 7,15	13,67	< 0,001
Вариабельность САД, %	19,52 ± 8,46	16,71 ± 6,06	2,81	> 0,05
Вариабельность ДАД, %	10,77 ± 5,55	9,75 ± 5,35	1,02	> 0,05
Индекс времени САД, %	82,4 ± 10,3	63 ± 7,1	19,4	< 0,001
Индекс времени ДАД, %	67,5 ± 7,7	48,9 ± 10,2	18,6	< 0,001
Ночные:				
САД среднее, мм рт. ст.	146 ± 8,35	124,8 ± 5,71	21,2	< 0,001
ДАД среднее, мм рт. ст.	87,5 ± 6,86	78,6 ± 7,3	8,9	< 0,001
Пульсовое АД, мм рт. ст.	58,5 ± 7,61	46,2 ± 6,51	12,3	< 0,001
Вариабельность САД, %	16,58 ± 7,21	11,12 ± 5,65	5,46	< 0,001
Вариабельность ДАД, %	8,26 ± 6,45	7,4 ± 4,89	0,86	> 0,05
Индекс времени САД, %	79,3 ± 6,1	52,7 ± 8,3	26,6	< 0,001
Индекс времени ДАД, %	89,1 ± 8,8	71,4 ± 6,9	17,7	< 0,001

Примечание.

p – достоверность различий по сравнению с показателями до лечения.

сальной реакцией эндотелия в период реактивной гиперемии при проведении манжеточной пробы с использованием ультразвука высокого разрешения. Прирост диаметра плечевой артерии составлял 2,2%, что в 4 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Суммарный уровень нитритов и нитратов плазмы составлял $11,83 \pm 5$ мкмоль, что в 3 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Уровень HSP 70 до начала терапии достигал $0,24 \pm 0,28$ нг HSP на 1 мг белка, что значительно ниже аналогичного показателя в контрольной группе.

Из 30 больных, начавших лечение небивололом, полный курс (16 нед) прошли 29 (94%) пациентов. Зафиксирован один случай развития аллергической реакции в виде кожной сыпи. В ходе исследования отмечались хорошая переносимость препарата и высокая приверженность пациентов к лечению. Масса тела и индекс массы тела существенно не изменялись. Наблюдалось достоверное уменьшение уровня гликемии натощак $6,56 \pm 0,21$ ммоль/л ($\Delta 0,84$; $p < 0,05$) и уровня HbA_{1c} $7,39 \pm 0,29\%$ ($\Delta 1,88$; $p < 0,001$). В ходе исследования не было зафиксировано ни одного случая гипогликемии.

Достоверно улучшились показатели липидного обмена и повысился уровень холестерина ЛПВП – $1,34 \pm 0,46$ ммоль/л ($\Delta 0,44$; $p < 0,001$). Нормализовался уровень ЛПНП – $2,99 \pm 1,63$ ммоль/л ($\Delta 0,57$; $p > 0,05$) (рис. 1).

На фоне 16-недельной терапии небивололом, по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, отмечался достоверный противоишемический эф-

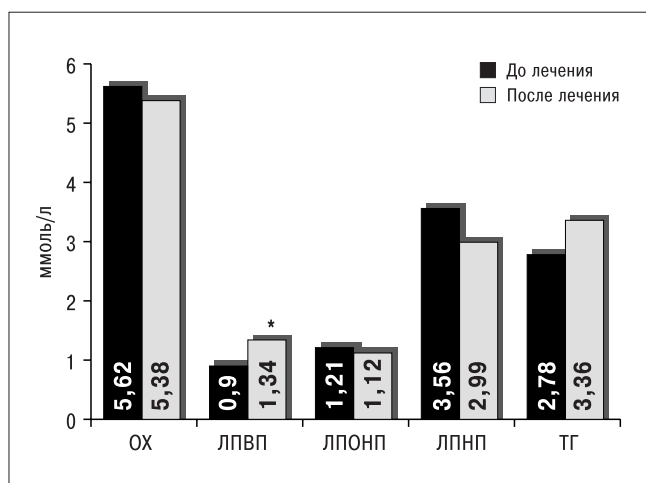


Рисунок 1. Динамика показателей липидного обмена на фоне 16 недель терапии небивололом

Примечание.

* – статистически достоверные изменения ($p < 0,001$).

фект препарата. Безболевыe эпизоды ишемической депрессии сегмента ST имели место у четырех пациентов (у 13% больных при изначальном значении этого показателя 47%). Достоверно уменьшилось среднее количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки, которое составило $3,25 \pm 0,18$ эпизода ($\Delta 1,18$; $p < 0,05$) и их суммарная длительность — $11,33 \pm 2,9$ мин ($\Delta 15,82$; $p < 0,001$) (рис. 2).

У всех больных через 16 нед терапии небивололом отмечался выраженный гипотензивный эффект. Достижение целевых цифр давления наблюдалось у 24 (80%) человек. Средний уровень САД (офисного) составил $134,75 \pm 8,56$ мм рт. ст. ($\Delta 37,25$; $p < 0,001$), ДАД (офисного) $79,82 \pm 4,89$ мм рт. ст. ($\Delta 16,01$; $p < 0,001$). По данным СМАД, у исследуемой группы пациентов произошла нормализация средних величин САД и ДАД в дневное и ночное время. У 15 (64%) больных целевые цифры АД были достигнуты уже на 8–9-й неделе терапии. Важно отметить высокую гипотензивную эффективность препарата в отношении как САД, так и ДАД, вследствие сочетания β -блокирующих и прямых вазодилатирующих свойств препарата. Кроме того, в результате лечения уменьшилась степень нагрузки давлением — достоверно уменьшился индекс времени САД и ДАД в дневные и ночные часы (таблица). Также отмечалось достоверное уменьшение вариабельности САД в ночные часы, показатель которой стал соответствовать норме — $11,12 \pm 5,65$ ($\Delta 5,46$; $p < 0,001$). На фоне терапии нормализовались показатели пульсового давления в дневные — $48,5 \pm 7,15$ мм рт. ст. ($\Delta 13,67$; $p < 0,001$) и ночные часы — $46,2 \pm 6,51$ мм рт. ст. ($\Delta 12,3$; $p < 0,001$), что свидетельствует об улучшении эластических свойств стенки крупных сосудов.

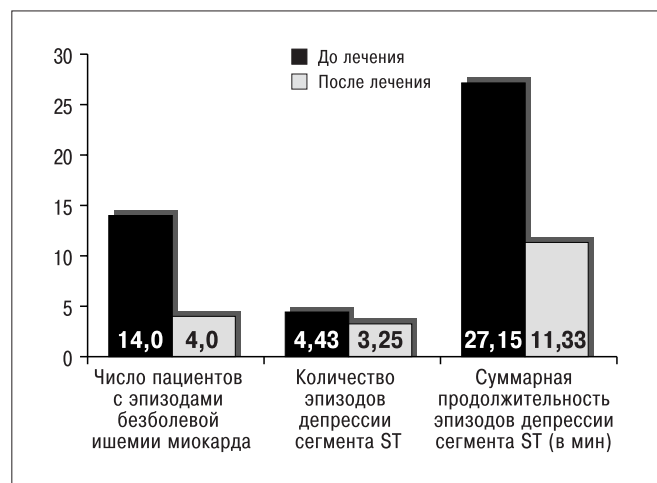


Рисунок 2. Динамика показателей холтеровского мониторинга ЭКГ на фоне 16 недель терапии небивололом

Терапия небивололом благоприятно повлияла и на показатели суточного ритма АД, нарушение которого у больных СД II ассоциируется с более чем 20-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами с сохранным суточным ритмом. Увеличилось число пациентов в группе «Dipper» (с нормальной величиной суточного индекса) — до 12, уменьшилось число пациентов в группе с преимущественно ночным повышением АД («Night-peaker») — до 2, не было зафиксировано ни одного случая чрезмерного снижения АД («Over-dipper»), число пациентов в группе «Non-dipper» достигло 14 человек.

У 7% (2) больных гипотензивный эффект препарата проявился при дозе 2,5 мг, у 66% (20) больных — при дозе 5 мг, у 27% (8) больных потребовалось увеличение дозы препарата до 10 мг. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности монотерапии препарата в средних терапевтических дозах. На фоне терапии наблюдалось физиологическое уменьшение частоты сердечных сокращений — $62 \pm 4,79$ в минуту.

Через 16 нед терапии небивололом отмечалось достоверное уменьшение выраженности свободно-радикального окисления липидов — уровень МДА составил $0,325 \pm 0,13$ нмоль на 1 мг белка ($\Delta 0,46$; $p < 0,001$) (см. рис 3).

Наблюдалась тенденция к увеличению прироста диаметра плечевой артерии, который стал составлять 2,6% ($\Delta 0,17$; $p > 0,5$), что свидетельствует об улучшении NO-продуцирующей способности эндотелия на фоне терапии небивололом. Отсутствие достоверности в полученных результатах связано с изначально выраженными атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки у об-

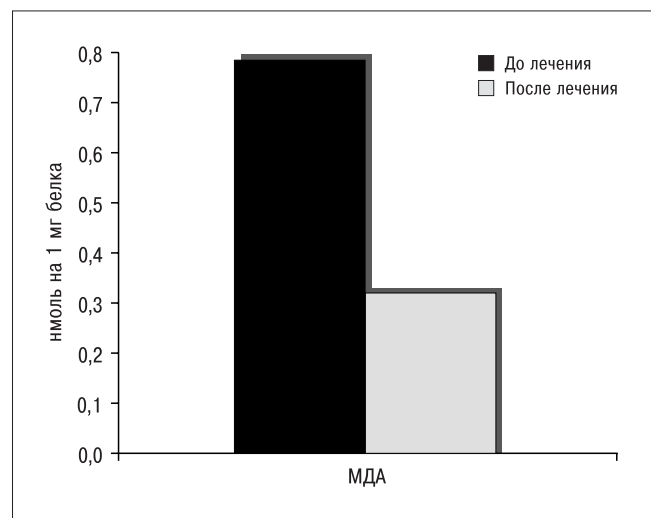


Рисунок 3. Динамика уровня МДА на фоне 16 недель терапии небивололом

ледованной группы больных (см. данные дуплексного сканирования сонных артерий).

Отмечалось достоверное увеличение уровня нитритов плазмы – $17,63 \pm 4,97$ мкмоль/л ($\Delta 5,8$; $p < 0,001$) (рис. 4) и белков теплового шока HSP 70 – $0,7 \pm 0,62$ нг HSP на 1 мкг белка ($\Delta 0,46$; $p < 0,001$), (рис. 5) что также является свидетельством улучшения NO-продуцирующей способности эндотелия и значимому повышению защитных свойств клетки к явлениям окислительного стресса и гипоксии.

Полученные данные показали высокую антигипертензивную и противоишемическую эффективность 16-недельного применения нового кардиоселективного β -блокатора небиволола (Небилет) в группе пациентов с СД II и АГ. Вышеперечисленные эффекты небиволола связаны, помимо β -блокирующих свойств препарата, с его способностью к эндотелийзависимой вазодилатации вследствие

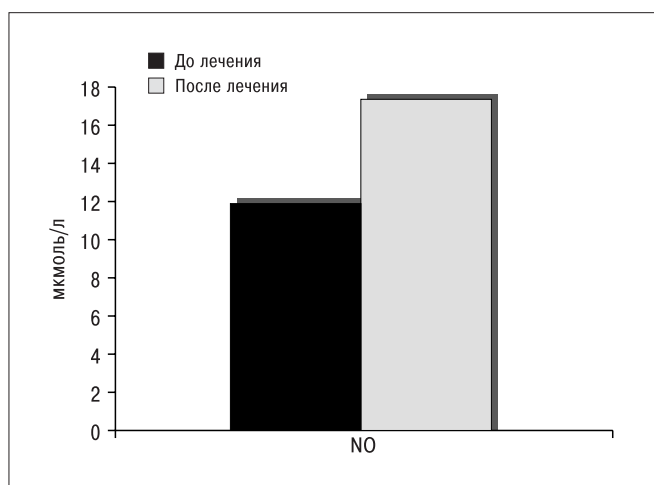


Рисунок 4. Динамика изменения уровня оксида азота (NO) на фоне 16 недель терапии небивололом.

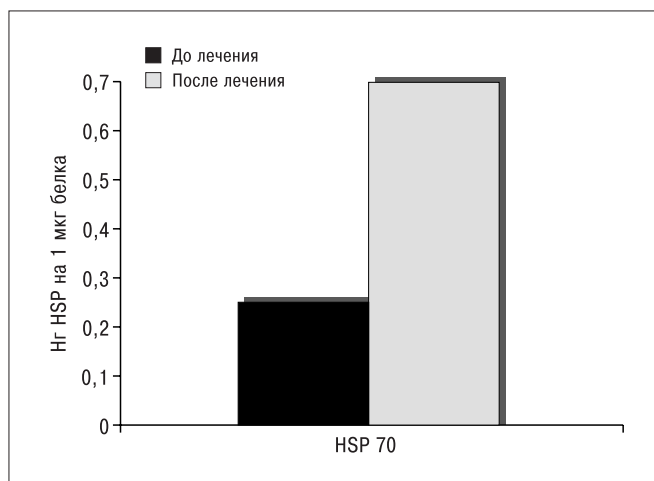


Рисунок 5. Динамика изменения уровня белков теплового шока (HSP 70) на фоне 16 недель терапии небивололом

улучшения NO-продуцирующей функции эндотелия. На фоне терапии небивололом достоверно уменьшилось количество и суммарной длительности эпизодов безболевого ишемии миокарда. Достижение целевых цифр АД наблюдалось у 80% больных. Кроме того, СМАД позволило выявить некоторые важные особенности гипотензивного действия небиволола: достоверно уменьшилась вариабельность САД, которая является независимым кардиоваскулярным фактором риска, уменьшился индекс времени и, что особенно важно, улучшились показатели суточного профиля АД, нарушение которого у больных СД II ассоциируется с более чем 20-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами с сохранным суточным ритмом.

Следует отметить метаболическую безопасность препарата, что особенно важно при лечении пациентов с СД II и метаболическим синдромом. Полученные данные свидетельствуют о достоверном улучшении показателей углеводного и липидного обмена через 16 нед терапии, что совпадает с данными L.Van Nueten et. al., которые обнаружили достоверное снижение уровня ОХ плазмы и ЛПНП после 12 недель терапии небивололом [20].

Помимо уменьшения влияния гемодинамического и метаболического факторов развития и прогрессирования специфических ангиопатий, использование небиволола приводило к повышению устойчивости гладкомышечных клеток сосудов, эндотелиальных клеток, кардиомиоцитов и др. к гипоксии и ишемическим повреждениям, а также негативным последствиям оксидативного стресса (в силу своего воздействия на систему L-аргинин-NO). Полученные данные подтверждают цитопротективные свойства небиволола, что имеет особое значение для пациентов с СД II и высокой и очень высокой степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При СД нарушение метаболизма глюкозы ведет к неферментативному гликозилированию белков и образованию конечных продуктов гликозилирования, которые считаются важнейшими медиаторами поздних диабетических осложнений. Связывание этих продуктов с соответствующими рецепторами вызывает активацию свободнорадикальных процессов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, макрофагах и других клетках (т.е. происходит активация оксидативного стресса). Оксидативный стресс является иницирующим фактором, ведущим к дисфункции эндотелия и, как следствие, к дефициту NO при СД. Кислородные свободные радикалы активируют ядерный фактор транскрипции

(NFκB), который индуцирует экспрессию ряда белков, вызывающих нарушение гомеостаза в сосудах и повреждение эндотелия, в частности, молекулы адгезии лейкоцитов, эндотелина-1, цитокинов и тканевого фактора. При этом эндотелиальные клетки могут погибать в результате апоптоза [17]. Позже эти нарушения проявляются в виде сосудистых осложнений СД.

Считается, что в условиях хронической гипергликемии нарушения эндотелиальной функции и вазодилатации связаны преимущественно с ослаблением синтеза высвобождения и/или эффектов эндотелиального NO. Свободные радикалы способны прямо разрушать NO; кроме того ПОЛ мембраны приводит к повреждению структуры эндотелия и нарушению его NO-продуцирующей функции [17]. Подтверждением вышесказанному служат полученные в ходе исследования данные — низкий уровень метаболитов NO, парадоксальная реакция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией на фоне высокой активности ПОЛ. Снижение реакции гладкой мускулатуры на NO может происходить в результате подавления активности гуанилатциклазы, усиления метаболизма цГМФ, ингибирования Na/K-АТФазы. Наконец, при СД в эндотелии развивается дефицит субстрата NOS L-аргинина, и его восполнение частично нормализует синтез эндотелиального NO. Нарушения тонуса сосудов, характерные для СД, могут быть и результатом усиления продукции эндотелиальных констрикторных факторов — эндотелина-1, тромбоксана A₂, простагландина F_{2α}, что также способствует развитию абсолютного или относительного дефицита NO, необходимого для нормальной регуляции сосудистого тонуса. Ослабление NO-зависимых вазодилаторных реакций у больных СД приводит к патологическому повышению сосудистого тонуса, усиленному тромбообразованию, повышению проницаемости сосудистой стенки [21]. Нормализация активности NOS или компенсация дефицита NO может задерживать развитие ангиопатий.

Система стресс-белков HSP является универсальным и мощным механизмом защиты клеток от повреждений различного генеза. Так, в частности, HSP 70 представляет собой важное звено клеточной системы репараций, действие которой направлено на защиту процессов биосинтеза и структурной целостности белков в поврежденной клетке. Подобные свойства HSP 70 обусловлены их способностью дезагрегировать агрегаты из денатурированных белков, антиоксидантными свойствами и способностью прерывать процессы апоптоза.

Кроме того, HSP 70, как и NO, могут снижать активацию фактора NFκB.

В настоящее время большое внимание привлекают возможности использования этих белков для предупреждения и лечения различных заболеваний. Имеются данные о том, что при СД способность клеток к накоплению HSP снижена. В то же время установлено, что устойчивость клеток к диабетическим поражениям прямо зависит от генетически детерминированной способности организма активировать синтез HSP 70. В этой связи предпринимаются медикаментозные попытки компенсировать недостаточный синтез эндогенных HSP при некоторых заболеваниях, включая СД.

Так, небиволол, обладая способностью увеличивать синтез NO эндотелиальными клетками сосудов, компенсируя его дефицит, наблюдающийся при СД, а также увеличивая синтез и накопление HSP 70 в клетках, на фоне выраженного гипотензивного эффекта обеспечивает пациентам защиту от ишемических повреждений миокарда, гипертонических и диабетических ангиопатий, долгосрочный контроль АД. Кроме того, небиволол способствует глобальной защите организма от повреждающего действия свободных радикалов благодаря способности NO индуцировать синтез антиоксидантных ферментов. В целом полученные результаты могут послужить основой для разработки новых подходов к лечению микро- и макроангиопатий при СД II и АГ за счет направленного действия на системы генерации NO и синтеза HSP 70.

ВЫВОДЫ

1. Через 16 нед терапии кардиоселективным β-блокатором третьего поколения небивололом (Небилетом) с NO-модулирующей активностью в группе больных СД II и АГ наблюдался достоверный противоишемический эффект препарата, который выражался в уменьшении количества и суммарной длительности эпизодов ишемии миокарда.

2. На фоне 16-недельной терапии небивололом у 80% пациентов СД II и АГ были достигнуты целевые цифры АД, а у 64% больных целевые цифры АД были достигнуты уже на 8–9-й неделе терапии.

3. Через 16 нед терапии небивололом наблюдалось достоверное уменьшение уровня гликемии, HbA_{1c}, повышение уровня холестерина ЛПВП, нормализация уровня холестерина ЛПНП у исследуемой группы больных. Полученные данные свидетельствуют не только о метаболической безопасности препарата, но и о выраженном положительном влиянии небиволола на важнейшие показатели углеводного и липидного обмена.

4. Терапия небивололом в течение 16 нед привела к улучшению NO-продуцирующей функции эндотелия сосудов, уменьшению выраженности оксидативного стресса и снижению повреждающей роли свободнорадикальных реакций.

5. На фоне 16 нед терапии небивололом отмечалось достоверное увеличение синтеза стресс-белков HSP 70, что свидетельствует о повышении устойчивости клеток к ишемии, гипоксии и процессам апоптоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Ю. А. Артериальная гипертония у больных сахарным диабетом: основные направления лечения. РМЖ 2001; 9: 24.
2. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В., Машина С.Ю., Лямина С.В., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии. Кардиология 2002; 11.
3. Lozano G., Pagliaro P., Gatullo D., Marsh N.A. Control of coronary blood flow by endothelial release of nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 1.21: 783–9.
4. Levin E.R. *N Eng J Med.* 1995; 323: 356–63.
5. Schwarz P., Diem R., Dun N.J., Forstermann U. Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rat heart sympathetic nerves. *Circulat Res* 1995; 77: 841–8.
6. Lewis M.J., Shah A.M. Endothelial modulation of myocardial contraction. *Endothelium* 1994; 16: 237–43.
7. Welch G., Loscalzo J. *J Cardiovasc Surg* 1994; 9: 361–71.
8. Jeremy J.Y., Rowe D., Emsley A.M., Newby A.C. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 580–94.
9. Демина Л.М. Значение окислительного метаболизма лейкоцитов крови. 2000.
10. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота. Обзор. *Биохимия* 1998; 63(7): 992–1006.
11. Currie R.W. and Karmazyn M. Improved post-ischemic ventricular recovery in the absence of changes in energy metabolism in working rat hearts following heat shock. *J Mol Cell Cardiol* 1990; 22: 631–6.
12. Currie R.W., Tanguay R.M. and Kingma J.G. Heat-shock response and limitation of tissue necrosis during occlusion/reperfusion in rabbit hearts. *Circulation* 1993; 87: 963–71.
13. Donnelly T.J., R.E. Sievers, F.L.J. Vissern, W.J. Welch, and C.L. Wolfe. Heat-shock protein induction in rat hearts. A role for improved myocardial salvage after ischemia and reperfusion? *Circulation* 1992; 85: 769–78.
14. Marber M.S., Mestrlil R., Chi S.-H., Sayen M., Yellon D.M., Dillmann W. Overexpression of the rat inducible 70-kD heat stress protein in a transgenic mouse increases the resistance of the heart to ischemic injury. *J Clin Invest* 1995; 95:1446–56.
15. Heads R.J., Latchman D.S., Yellon D.M. Differential stress protein mRNA expression during early ischemic preconditioning in the rabbit heart and its relationship to adenosine receptor function. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 2133–48.
16. Драпкина О.М., Задорожная О.О., Ивашкин В.Т., Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Клиническая медицина 2000; 3: 19–23.
17. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю., Малышев И.Ю., Золоев Г.К., Казиханова С.И., Аметов А.С.. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2000; 130: 437–41.
18. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1997.
19. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et. al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–15.
20. Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989; 3: 2007–18.
21. Luscher T.F. The endothelium and cardiovascular disease – a complex relation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1081–3.
22. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии. *Кардиология* 2002; 11: 73–84.
23. Marin J., Rodriguez-Martinez M.A. *Pharmacol Ther* 1997; 75: 111–34.
24. Остроумова О.Д., Головина О.В., Ролик Н.Л. Органопротективный эффект антигипертензивных препаратов: имеет ли это значение для клинической практики? *Consilium medicum* 2004; 6 (5): 344–9.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ.

Сообщение II

РЕЗЮМЕ

В обзоре проанализированы нефропротективные свойства антигипертензивной терапии и механизмы их реализации у больных с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом I или II типа. Проведен сравнительный анализ эффективности различных классов антигипертензивных средств по предупреждению развития микроальбуминурии и протеинурии, контролю их прогрессирования. Представлены данные об эффективности липидснижающей терапии у больных с АГ, в том числе и при наличии сахарного диабета. Завершает сообщение анализ диабетогенных свойств основных классов антигипертензивных средств. Подчеркивается возможность снижения частоты новых случаев сахарного диабета в результате длительного приема сартанов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция. Продемонстрированы преимущества использования с этой целью их комбинированных форм, в частности, комбинации тандолаприл/верапамил.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

ABSTRACT

The study has analyzed renal protective properties of the antihypertensive therapy and mechanisms of their realization in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus of type I or 2. A comparative analysis was made on the efficacy of various classes of anti-hypertensive drugs to prevent development of micro albuminuria and proteinuria as well as to control progression thereof. The data presented show the efficacy of lipid reducing therapy for patients with hypertension including those with diabetes mellitus. The final part of the paper contains analysis of diabetogenic properties of major classes of anti-hypertensive drugs. The focus is made on the possibility of reducing the frequency of new diabetes mellitus cases resulting from the lengthy administration of sartans, angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. The paper demonstrates advantages of using their combined forms for this purpose, Tandolapril/Verapamil, specifically.

Key words: anti-hypertensive therapy, arterial hypertension, diabetes mellitus.

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

Нефропротективные свойства антигипертензивной терапии

Несмотря на то, что мужской, а не женский пол является предиктором развития нефропатии при сахарном диабете (СД) и артериальной гипертензии (АГ), вопросы адекватной профилактики и лечения этого осложнения у женщин остаются весьма значимыми, так как лечение нефропатии является весьма затратным для системы здравоохранения. СД и АГ вносят основной вклад (до 60%) в развитие нефропатии, хронической почечной недостаточности и у мужчин, и у женщин [1]. По данным исследования MRFIT, наличие СД увеличивает риск развития конечной стадии заболеваний почек примерно в 12 раз [2], и около 80% больных СД имеют в анамнезе АГ [3].

Наблюдение в течение 18 лет за людьми, ранее не имевшими заболеваний почек, позволило установить, что помимо АГ и СД, для которых отношения шансов (ОШ) появления почечной патологии составляют соответственно 1,57 с 95% доверительным интервалом (ДИ) 1,16–2,12 и 2,6 95% ДИ 1,44–4,7, факторами риска являются также возраст (ОШ увеличивается до 2,36 95% ДИ 2,0–2,78 на каждые 10 лет), курение (ОШ 1,42 95% ДИ 1,06–1,91), клубочковая фильтрация менее 90 мл/мин/1,73 м² (ОШ 3,01 95% ДИ 1,98–4,58), ожирение (ОШ 1,23 95% ДИ 1,08–1,41) и снижение липопротеидов высокой плотности [4].

В соответствии с имеющимися на сегодняшний день рекомендациями контроль состояния функции почек следует проводить по величине клубочковой фильтрации (КФ), которую можно рассчитывать по формуле MDRD [5], где скорость КФ = $186 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, в годах})^{-0,203} \times 0,742$ (для женщин) или по формуле Кокрофта-Гаулта: КФ = $(140 - \text{Возраст}) \times \text{Вес (кг)} / 72 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})$ и для женщин, полученный результат следует умножить на 0,85. Если креатинин измеряется в мкмоль/л, то для перевода значения в мг/дл полученный результат следует разделить на 88,4.

Также четко определено, что ранним маркером поражения почек является микроальбуминурия, которая отражает, по сути, генерализованное поражение артерий и снижение их эндотелиальной функции. Степень (количество) выделения белка является предиктором неблагоприятных почечных исходов. Известно, что наличие микроальбуминурии и тем более нефропатии или почечной недостаточности резко снижает выживаемость пациентов с АГ и СД, удваивает риск общей смерти и смерти по сердечно-сосудистым причинам по сравнению с теми, кто имеет нормальное содержание белка в моче. Наблюдение за пациентами с нелеченной АГ в течение 10 лет показало, что наличие исходной микроальбуминурии увеличивает риск развития ИБС в 3,5 раза ($p = 0,05$) и возникновение различных неблагоприятных коронарных событий [6, 7]. Поэтому очень важно рано выявлять и начинать правильно лечить это осложнение АГ и СД, что может позволить надолго задержать появление нефропатии.

Скрининг на наличие микроальбуминурии у пациентов с СД I типа рекомендуют начинать через пять лет от начала заболевания. У пациентов с СД II типа в связи с тем, что нарушения метаболического статуса существуют задолго до появления заболевания — сразу после установления диагноза. Согласно принятым на сегодняшний день нормам выделение белка с мочой менее 30 мг/сут относят к нормоальбуминурии, от 30 до 300 мг — к микроальбуминурии и более 300 мг — к протеинурии.

Следует учитывать и еще один важный аспект: микроальбуминурия повышает риск развития внепозвоночниковых переломов у женщин даже при отсутствии СД. При наблюдении в среднем в течение 8,4 лет за 4 497 людьми (2 267 мужчин и 2 230 женщин) в возрасте 55–74 лет было выявлено возникновение новых переломов у 135 мужчин и 382 женщин. С учетом различных факторов риска, таких как курение, употребление алкоголя, физическая активность, сопутствующие заболевания, употребление различных медикаментов, установлено, что соотношение альбумин/креатинин увеличивает риск развития переломов у женщин на 15% ($p = 0,005$), и риск переломов у женщин, имеющих верхний квартиль этого соотношения, был на 71% выше ($p = 0,001$) по сравнению с теми, у кого это соотношение находилось в нижнем квартиле. Для мужчин увеличения риска переломов в зависимости от выраженности микроальбуминурии не отмечено [8].

Кроме того, у пожилых женщин снижение функции почек, оцененное по величине КФ, также

увеличивает риск переломов. По сравнению с женщинами, имеющими КФ 60 мл/мин/1,73 м² и более при КФ — 45–59 мл/мин/1,73 м², риск перелома бедра увеличивался до 1,57 (95% ДИ, 0,89–2,76), а при величине менее 45 мл/мин/1,73 м² — до 2,32 (95% ДИ 1,15–4,68) (p для тенденции = 0,02). Для чрезвертельного перелома риск составил соответственно 3,93 (95% ДИ, 1,37–11,30) при КФ 45–59 мл/мин/1,73 м² и 7,17 (95% ДИ, 1,93–26,67) при величине менее 45 мл/мин/1,73 м² (p для тенденции = 0,004). Почечная недостаточность недостоверно, но увеличивает риск и переломов позвонков соответственно до 1,08 (95% ДИ, 0,61–1,92) и 1,33 (95% ДИ, 0,63–2,80) [9].

Общепринятым является мнение о том, что базовой терапией для пациентов с АГ и СД, особенно осложненной нефропатией, является назначение ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов к рецептору ангиотензина II (АРА, сартанов). Это подтверждено различными многоцентровыми исследованиями, включавшими в себя и пациентов с нормальным АД, с АГ, с СД I и II типа, с различной степенью экскреции белка с мочой.

Так, в исследовании EUCLID (Eurodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin dependent Diabetes Mellitus) лечение лизиноприлом больных СД типа I с нормо- или микроальбуминурией с нормальным уровнем АД в течение двух лет достоверно снижало экскрецию альбумина с мочой в отличие от группы больных, принимавших плацебо. Степень микроальбуминурии в группе лизиноприла была ниже на 18,8% [10].

Применение каптоприла в течение четырех лет у больных СД I типа с нефропатией вдвое снижало частоту развития хронической почечной недостаточности и потребность в проведении гемодиализа по сравнению с группой больных, принимавших плацебо [11].

Наблюдение популяции из штата Айова в США (1 000 пациентов с СД, из которых АГ была у 45,3%) показало, что использование ИАПФ в алгоритме их терапии снижало частоту развития неблагоприятных почечных исходов почти в три раза. Так, в среднем за 46,9 + 3,4 месяца наблюдения в группе пациентов, получавших ИАПФ, развитие почечной недостаточности, необходимость проведения гемодиализа и пересадка почки зарегистрированы в 6,2% случаев, а в группе леченных без ИАПФ — в 16,7% случаев. Выраженность нефропротективного эффекта не зависела от терапии инсулином [12].

В подгруппе пациентов с СД (3577 человек) в исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation

(MICRO-HOPE), получавших рамиприл, было не только меньше неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений, реже наблюдалось развитие макропротеинурии у пациентов с микроальбуминурией, а большим число пациентов с нормализацией степени выделения белка, чем на плацебо [13].

Мета-анализ 12 исследований, в которые были включены 698 больных с СД I типа и нефропатией, проведенный комитетом экспертов по диабетической нефропатии (Trialist Group in Diabetic Nephropathy), показал, что применение в среднем в течение двух лет ИАПФ (каптоприла, лизиноприла, эналаприла, рамиприла и периндоприла) снижает степень микроальбуминурии примерно вдвое более значительно, чем прием плацебо. Выраженность эффекта зависит от исходной степени микроальбуминурии. В группе активного лечения и число больных с прогрессированием альбуминурии примерно на 38% меньше, чем в группе плацебо. К сожалению, ни в одном из этих исследований не изучались половые различия в действии препаратов [14].

Нефропротективные свойства ИАПФ превосходят некоторые другие группы лекарственных препаратов, в частности, группу дигидропиридиновых антагонистов кальция. Так, в исследовании BRILLIANT было показано, что прием в течение одного года лизиноприла в большей степени снижал выраженность микроальбуминурии у больных СД 2 типа и АГ по сравнению с нифедипином SR, несмотря на одинаковую степень снижения АД [15]. Показано также, что лизиноприл в большей степени снижал протеинурию, чем нисолдипин, у пациентов с СД I типа [16, 17], нифедипин-ретард (20–40 мг/сут) вне зависимости от степени протеинурии при СД I типа [18, 19] и СД II типа [20], а также по сравнению с лацидипином у больных СД II типа с различными стадиями диабетической нефропатии.

Следует сказать, что в отличие от дигидропиридиновых нефропротективные свойства недигидропиридиновых антагонистов кальция, в частности верапамила, выражены больше. Это отчетливо показано в мета-анализе 28 рандомизированных исследований, где недигидропиридоновые антагонисты кальция снижали степень микроальбуминурии на 30%, дигидропиридиновые практически никак не влияли, хотя степень снижения АД была примерно одинаковой [21]. Отчасти это может быть связано с различиями в действии ИАПФ, дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция на почечную гемодинамику.

Так, ИАПФ оказывают преимущественное действие на эфферентную артерию, недигидропи-

ридиновые антагонисты кальция – на афферентную и эфферентную артерию, и это приводит к снижению внутриклубочкового давления, повышенный уровень которого лежит в основе поражения почек при АГ и СД. Дигидропиридиновые антагонисты кальция, которые расширяют преимущественно афферентную артерию и не изменяют оттока, могут приводить к повышению внутриклубочкового давления, в связи с чем и не оказывают, по-видимому, нефропротективного эффекта.

Важно, что комбинация ИАПФ (трандолаприла) с недигидропиридиновым антагонистом кальция (верапамилем СР) – препарат Тарка – снижает степень альбуминурии у пациентов с СД II типа больше, чем каждый из компонентов [22] (рис. 1). Ранее аналогичные данные были получены и у пациентов с СД I типа [23].

Необходимо представлять себе, что лечение, начатое на более ранних стадиях, будет приводить к лучшим результатам. В этом отношении интересно рассмотреть исследование BENEDICT (BErgamo NEphrologic DIabetic Complications Trial), в которое были включены 1 204 больных с СД II типа и исходно нормальной экскрецией альбуминов с мочой. Целью этого исследования была оценка скорости развития микроальбуминурии (> 20 мкг/мин на двух последовательных визитах) при разных типах терапии. Показано, что прием трандолаприла, так же как и препарата Тарка, достоверно замедлял наступление микроальбуминурии (рис. 2), и число пациентов с микроальбуминурией в этих группах

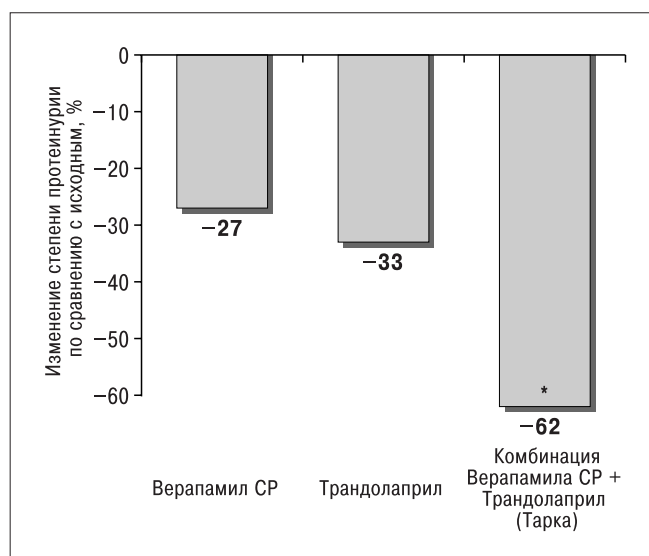


Рисунок 1. Влияние верапамила СР, трандолаприла и их комбинации на выраженность протеинурии у больных с диабетической нефропатией

Примечание.

* $p < 0,001$ различия в выраженности эффекта комбинированной терапии по сравнению с монотерапией [22].

было меньшим. Так, в течение периода наблюдения развитие микроальбуминурии в группе плацебо отмечено у 10% пациентов, в группе получавших трандолаприда – 6%, а в группе Тарки – у 5,7%, и замедление выявления микроальбуминурии было высокодостоверным, составив 61% ($p = 0,001$) [24].

Проведен целый ряд исследований, доказавший выраженный нефропротективный эффект и

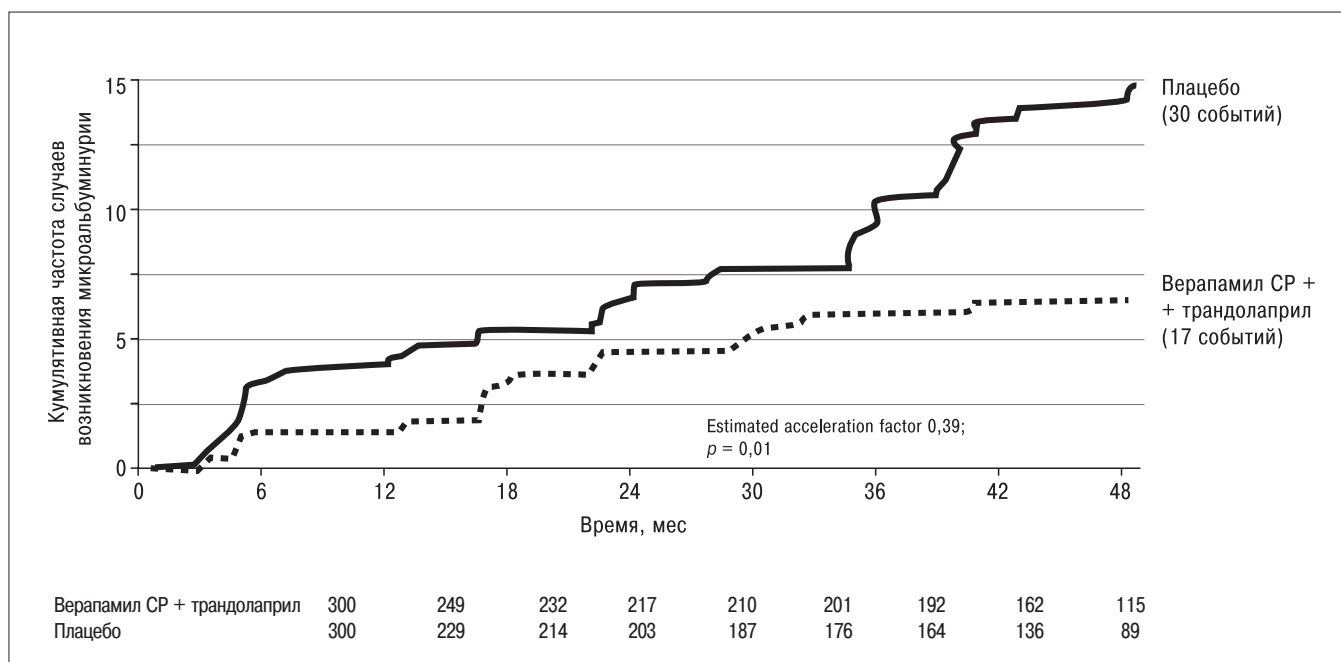


Рисунок 2. Кумулятивная частота появления микроальбуминурии на фоне лечения препаратом Тарка у пациентов с АГ и СД II типа по сравнению с плацебо [24]

другой группы препаратов, снижающих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – сартанов или АРА у пациентов с СД (табл. 1).

Так, в исследовании RENAAL было показано, что у пациентов с СД II типа и нефропатией (1 513 человек) лозартан снижает достоверно на 28% риск развития конечной стадии почечной недостаточности, уменьшает скорость удвоения креатинина сыворотки крови, на 35% снижает выраженность микроальбуминурии и на 32% – риск госпитализаций по причине СН. Этот эффект не зависит существенно от выраженности снижения АД [25–27]. Позднее был проведен анализ безопасности проведения такой терапии в зависимости от возраста пациентов и показано, что частота побочных эффектов (гиперкалиемия, увеличение уровня креатинина, гипергликемия) у лиц старше 65 лет не отличается существенно от частоты, которая встречается у молодых людей [28].

Аналогично и в исследовании MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction With Valsartan) у 332 пациентов с АГ 1–2 степени и СД II типа сравнивали влияние 24-недельного лечения валсартаном и амлодипином на степень изменения микроальбуминурии [29]. У людей, лечившихся валсартаном, степень микроальбуминурии снижалась достоверно больше, чем у тех, кто лечился амлодипином (44% против 8%, $p < 0,001$). Больше число больных достигало нормального уровня альбуминурии при одинаковой степени снижения АД.

С препаратом ирбесартан была спланирована и проведена программа PRIME, включившая в себя исследования IRMA у пациентов с начальной формой диабетической нефропатии и исследование IDNT у пациентов с тяжелой нефропатией.

В исследовании IRMA2 отмечено, что нефропротективный эффект ирбесартана носит дозозависимый характер, и риск наступления макроальбуминурической стадии нефропатии (экскреция белка > 200 мкг/мин) при дозе ирбесартана 150 мг составил 0,56, то есть снизился на 44%, а при дозе 300 мг – 0,32, то есть снизился на 68% ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Прекращение лечения приводит вновь к появлению микроальбуминурии [30].

В исследовании IDNT (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) у 1715 пациентов с АГ и тяжелой нефропатией, возникшей на фоне СД II типа, риск развития удвоения уровня креатинина в сыворотке крови при приеме ирбесартана был достоверно ($p < 0,01$) на 33% ниже, чем в группе получавших плацебо и, что особенно важно, на 37% ниже, чем в группе получавших амлодипин ($p < 0,01$) [31].

Основные исследования с АРА в качестве нефропротективных средств

Исследование, источник	IDTN [31]	IRMA2 [30]	DETAIL [34]	RENAAL [25]	MARVAL [29]	CALM [32]
Продолжительность наблюдения, годы	2,6	2	5	3,4	2	0,5
Число пациентов	1715	590	250	1513	332	199
Тип терапии	Ирбесартан 300 мг	Ирбесартан 150 мг и 300 мг	Телмисартан 80 мг	Лозартан 100 мг	Валсартан 80	Кандесартан
Терапия сравнения	Амлодипин 10 мг	–	Эналаприл 20 мг	–	Амлодипин 10мг	Лизиноприл или их комбинация
Плацебо	Плацебо	Плацебо	–	плацебо	–	
Пациенты	АГ СД II типа нефропатия	СД II типа	СД II типа АГ 80/95 мм рт. ст. без нефропатии	СД II типа нефропатия	АГ СД II типа микроальбуминурия	АГ СД II типа микроальбуминурия
Первичный исход	Комбинированный показатель: удвоение креатинина сыворотки крови, либо развитие терминальной стадии ХПН, смерть	Появление макроальбуминурии или повышение альбуминурии более чем на 30% от исходного	Изменение клубочковой фильтрации	Комбинированный показатель: удвоение креатинина сыворотки крови, либо развитие терминальной стадии ХПН, смерть	Степень изменения альбуминурии	Снижение альбумин/креатининового соотношения в моче
Результат	Снижение риска на активном лечении 20% по сравнению с плацебо 23% по сравнению с амлодипином	На плацебо в 14,9% случаев 150 мг 9,7% 300 мг 5,2%	Снижение КФ на телмисартане 17 мл/мин/1,73 м ² , на эналаприле 15 мл/мин/1,73 м ² . Различия между группами не достоверны	Уменьшались на 16% по сравнению с плацебо	Уменьшение альбуминурии на 44% против 17% на амлодипина	24% снижение на кандесартане и 50% на комбинированной терапии
Снижение КФ мл/мин ⁻¹ /1,73 м ² , в год	5,6	4,9	3,7	4,4	Нет данных	Нет данных

Было показано, что и другой препарат этой группы – кандесартан в дозе 16 мг/сут у пациентов с АГ и СД снижает выраженность микроальбуминурии на 56% [32].

Способность сартанов оказывать нефропротективный эффект оценивается и в программе, которая проводится с препаратом телмисартан (Прайтор, Микардис) – PROTECTION (Programme of Research to show Telmisartan End-organ protection). Телмисартан напрямую сравнивали с ИАПФ рамиприлом (исследование TRENDY), с эналаприлом (исследование DETAIL), оценивали эффект различных доз против плацебо (INNOVATION), и проводится сравнение с другими сартанами – валсартаном (исследование VIVALDI) или лозартаном (исследование AMADEO).

Итак, в исследовании DETAIL телмисартан подобно эналаприлу у пациентов с СД сохранял почечную функцию, оцененную по величине клубочковой фильтрации и выраженности ее изменения в течение пяти лет [33, 34]. Более того, в исследовании TRENDY 96 пациентов с СД II типа, легкой или умеренной АГ и диабетической нефропатией, определенной по наличию нормо-микроальбуминурии и клубочковой фильтрации > 80 мл/мин, телмисартан в отличие от рамиприла существенно увеличивал почечный плазмоток, достоверно снижал сосудистое сопротивление в почках и степень микроальбуминурии. Оба препарата увеличивали плазмоток в почках в ответ на введение ингибитора NO-синтазы (NG-monomethyl-L-arginine,

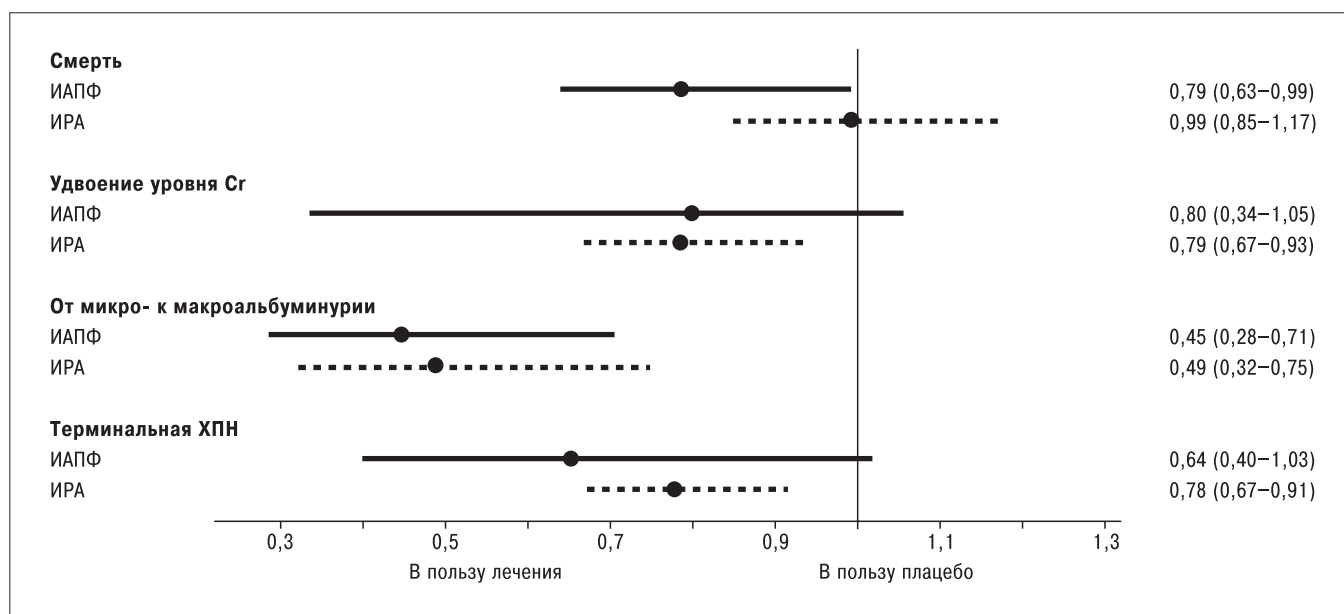


Рисунок 3. Влияние ИАПФ и АРА на неблагоприятные почечные исходы (мета-анализ 43 исследований, 7 500 пациентов [36])

L-NMMA), что свидетельствовало об улучшении эндотелиальной функции, однако действие телмисартана было значительно более выраженным [35].

Таким образом, можно сделать заключение, что нефропротективное действие сартанов является их групповым свойством.

Мета-анализ 43 исследований (рис. 3), проведенных с ИАПФ и АРА (36 исследований с ИАПФ, четыре – с АРА, три сопоставления), доказывает, что обе группы препаратов весьма эффективны в плане предупреждения прогрессирования нефропатии и возникновения неблагоприятных исходов [36].

Это неудивительно, так как согласно имеющимся на сегодняшний день данным именно повышенная, отчасти за счет гипергликемии [37], активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы обуславливает поражение почек при СД и АГ [38, 39]. Соответственно применение препаратов, блокирующих ее активность, имеет важное, первостепенное значение в плане нефропротекции у этих больных.

Следует отметить, что микроальбуминурия, наряду с возрастом, индексом массы тела и уровнем креатинина, является фактором, независимо ($p = 0,009$) сочетающимся с рефрактерностью АГ к медикаментозной терапии [40].

С учетом необходимости достаточно выраженного снижения АД у данной категории пациентов (менее 130–125/80–75 мм рт. ст.) несомненный интерес представляют данные российского проекта ФФФ, объединившего в себя данные по больным с АГ, из которых у 10% была выявлена микроальбуми-

нурия. Во-первых, обращает на себя внимание тот факт, что в этой группе было достоверно выше процент женщин, больше было людей со 2 степенью повышения АД, в 3,5 раза больше число больных с СД, достоверно чаще выявлялась гиперхолестеринемия и вдвое чаще была сердечная недостаточность, чем в группе без микроальбуминурии (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов, включенных в проект ФФФ в зависимости от наличия микроальбуминурии

Группы пациентов	Без микроальбуминурии (n = 1758)	С микроальбуминурией (n = 204)
Возраст, лет	53,4	56,1
Женщины, %	60,4	68,1*
САД, мм рт. ст.	161,3	163,6
ДАД, мм рт. ст.	97,6	98,3
Курение, %	31,0	22,7*
АГ 1 ст., %	18,8	13,2
АГ 2 ст., %	81,2	86,8*
ОХС > 6,5 ммоль/л, %	41,2	51,8*
Сахарный диабет, %	8,4	28,0*
ХСН, %	8,4	16,5*

Примечание.

*Наличие достоверных различий с группой без микроальбуминурии.

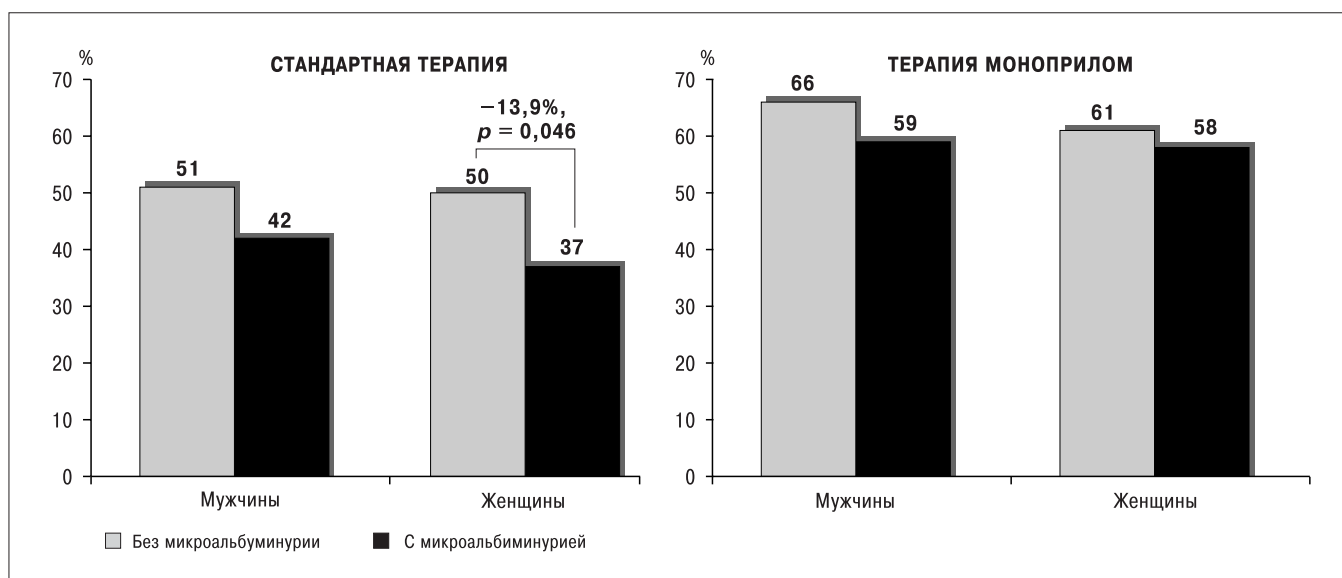


Рисунок 4. Частота достижения целевых значений АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) при стандартной терапии или содержащей ИАПФ (моноприл) у пациентов с АГ разного пола в зависимости от наличия микроальбуминурии [41]

Как видно из данных, представленных на рис. 4, фозиноприл (Моноприл) снижал АД в группе больных с микроальбуминурией в той же степени, как и у пациентов без микроальбуминурии. Терапия, не содержащая ИАПФ, была достоверно менее эффективной у лиц с микроальбуминурией. Так, среди пациентов с микроальбуминурией систолическое АД на фоне стандартной терапии снижалось в среднем на 25,2 мм рт. ст., в группе получавших моноприл – на 31,6 мм рт. ст. (различия между группами составили в среднем 6,4 мм рт. ст.). Среди пациентов без микроальбуминурии в группе получавших стандартную терапию систолическое АД снижалось в среднем на 27,4 мм рт. ст., а среди получавших терапию моноприлом – 31,5 мм рт. ст. (различия между группами составили 4,1 мм рт. ст.), и разница в эффекте между группами пациентов с микроальбуминурией и без таковой была статистически значимой – $p = 0,043$. Таким образом, фозиноприл нивелировал различия в выраженности антигипертензивного эффекта, возникающего при микроальбуминурии. Число больных с микроальбуминурией, достигших целевого уровня АД при использовании фозиноприла, было достоверно ($p = 0,001$) на 25% большим (89,9%), чем в группе не получавших ИАПФ (64,6%).

Важно при этом отметить, что наличие микроальбуминурии снижало возможность достижения целевых значений АД на стандартной терапии в основном у женщин, при использовании фозиноприла половых различий в эффективности лечения не было [41].

Несмотря на все успехи ИАПФ и сартанов в лечении АГ у пациентов с СД, как уже указывалось, практически всегда возникает необходимость про-

ведения комбинированной терапии, и обычно в качестве препаратов второго ряда рассматривают антагонисты кальция недигидропиридинового ряда.

Однако и у других классов лекарственных средств выявлены положительные, нефропротективные эффекты.

Так, в исследовании NESTOR (283 пациента с АГ, СД II типа и микроальбуминурией) лечение в течение одного года тиазидоподобным диуретиком арифон-ретардом обеспечивало выраженное (на 35%) уменьшение степени микроальбуминурии [42]. Выраженность эффекта арифон-ретарда была аналогична действию эналаприла (рис. 5).

Нолипрел и Нолипрел форте – фиксированная комбинация периндоприла и индапамида безопасна и

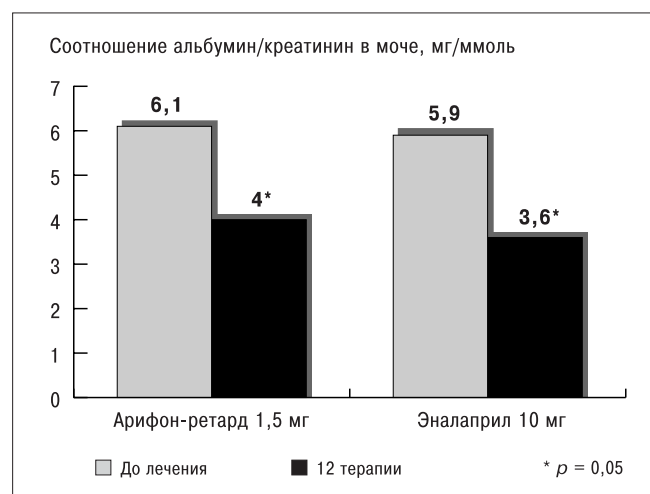


Рисунок 5. Снижение выраженности микроальбуминурии при лечении пациентов с АГ и СД II типа арифон-ретардом и эналаприлом [42]

эффективна у пациентов с АГ и снижением клиренса креатинина < 75 мл/мин/1,73м². После 12 недель терапии систолическое АД снижается на 23,9 мм рт. ст., а диастолическое на 15 мм рт. ст., ($p < 0,0001$), при неизменном уровне электролитов и креатинина сыворотки. В исследовании PREMIER (PREterax in albuMinurIa gEgRession) было показано, что у пациентов с АГ и сахарным диабетом Нолипрел более существенно, чем эналаприл уменьшает выраженность альбуминурии (снижение уровня экскреции альбумина составило 42% в группе, получавшей Нолипрел, 95% ДИ от -50% до -33%, и 27% в группе, получавшей эналаприл, 95% ДИ от -37% до -16%, $p < 0,001$). Также продемонстрировано значительно большее снижение частоты серьезных сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения Нолипрелом и Нолипрелом форте [43].

В сентябре этого года на европейском конгрессе объявлены результаты самого крупного исследования у больных с СД II типа – ADVANCE. Показано, что длительное лечение Нолипрелом позволило не только достоверно больше снизить АД, общую смертность и основные неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения, чем при стандартной терапии, но и на 21% снизить частоту развития поражения почек у этой категории больных [44].

Бета-адреноблокаторы представляют собой весьма разнородную группу препаратов, и если неселективный липофильный пропранолол у пациентов с хроническими почечными заболеваниями может оказывать неблагоприятный эффект, снижая почечный кровоток, клубочковую фильтрацию и повышая сопротивление в почечных артериях, то селективные препараты типа атенолола и метопролола либо не влияют на функцию почек, либо, как показано для метопролола, могут уменьшать сопротивление почечных сосудов (табл. 3) [45].

Установлено, что атенолол имеет существенно менее выраженный эффект по снижению протеинурии (на 15%), чем лизиноприл (на 55%), у пациентов с СД II типа [46].

Бета-адреноблокатор с альфа-блокирующими свойствами карведилол благоприятно влияет на

внутрипочечную гемодинамику и снижает степень микроальбуминурии аналогично эналаприлу [47] и достоверно ($p = 0,017$) в существенно большей степени, чем атенолол [48]. Возможно, что это обусловлено не только его вазодилатирующими, но и антиоксидантными свойствами [49], так как известно, что окислительный стресс сам по себе является предиктором почечного поражения и проявления микроальбуминурии [50].

В экспериментальных исследованиях показана возможность небиволола, который, как уже указывалось ранее, увеличивает доступность оксида азота и тем самым улучшает эндотелиальную функцию сосудов разного типа, увеличивает почечный кровоток и клубочковую фильтрацию [51, 52]. Способность небиволола снижать выраженность микроальбуминурии у пациентов с АГ и СД II типа показана и в других исследованиях [53, 54].

В настоящее время предлагается следующий алгоритм ведения пациентов с нефропатией, представленный на рис. 6.

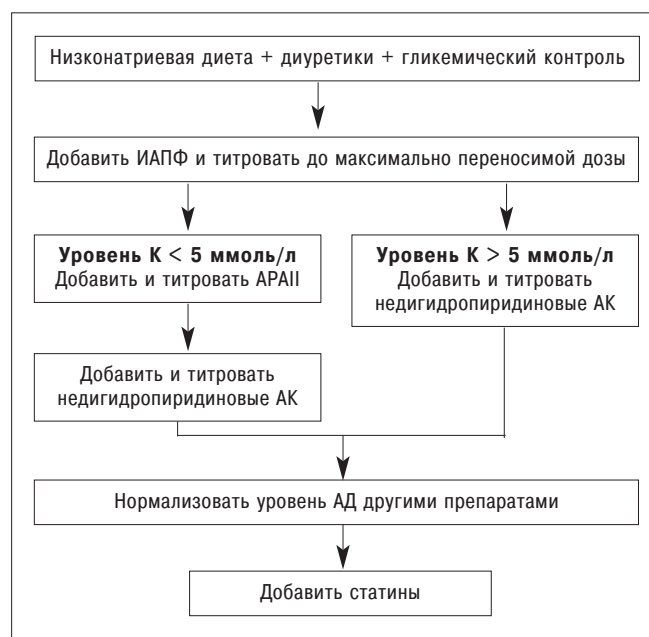


Рисунок 6. Алгоритм контроля АД у пациентов с нефропатией и протеинурией

Таблица 3

Влияние β-адреноблокаторов на внутрипочечную гемодинамику у пациентов с поражением почек [44]

	Пропранолол	Метопролол	Атенолол	Лабетолол	Карведилол
Сопротивление почечных сосудов	↑	↓	↔	↔	↓
Почечный кровоток	↓	↔	↔	↔	↑
Клубочковая фильтрация	↓	↔	↔	↔	↑

Примечание. ↑ – увеличивает, ↓ – уменьшает, ↔ – не изменяет.

Пациенты должны получать диету с низким содержанием натрия, диуретики, а также иметь хороший контроль уровня гликемии. Вне зависимости от уровня АД им следует назначать ИАПФ и титровать дозы до максимально переносимых, в дальнейшем при необходимости в зависимости от уровня К в крови добавить либо сартаны, либо антагонисты кальция недигидропиридинового ряда. В случае если АД не контролируется, добавлять другие группы препаратов, в частности β -адреноблокаторы, преимущественно обладающие особыми свойствами.

Дополнительный положительный эффект может быть достигнут у пациентов с диабетической нефропатией при проведении комбинированной терапии со спиронолактоном в дозе 25 мг в сутки. Это может дать большее снижение степени альбуминурии на 30–35% и АД при мониторинговании на 6/4 мм рт. ст. [55, 56].

Заканчивая данный раздел, остановимся еще на одном важном вопросе, касающемся комбинированного назначения ИАПФ с сартанами. Несомненно, эта комбинация представляет интерес с разных позиций – и с точки зрения достижения целевых значений АД, и с точки зрения органопротекции. Проведенные исследования указывают на достаточную безопасность такого рода терапии в отношении возникновения побочных нежелательных эффектов, в том числе и гиперкалиемии.

В исследовании CALM (Candesartan and Lisinopril in Microalbuminuria) было показано, что комбинация лизиноприла и кандесартана у больных с АГ, СД II типа и микроальбуминурией (199 человек 30–75 лет) приводила не только к большему снижению АД, но и к более выраженному уменьшению микроальбуминурии. Так, на комбинированной терапии кретанин/альбуминовое соотношение уменьшалось на 50, 36 и 61% ($p < 0,001$), что было достоверно большим, чем в те же временные отрезки на терапии кандесартаном (24, 0 и 43%, $p = 0,05$) и лизинопридом (39, 20 и 54%; $p < 0,001$) [57].

В исследовании COOPERATE (Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting Inhibitor in Non-Diabetic Renal Disease) [58] комбинация лозартана с трандолаприлом у 336 пациентов с АГ без СД приводила не только к более заметному снижению АД, чем в группе получавших один ИАПФ, но и к менее выраженному прогрессированию почечной патологии, что выражалось в меньшей степени нарастания уровня креатинина в крови (с $3,02 \pm 0,27$ до $3,38 \pm 0,49$ мг/дл и с $3,0 \pm 0,37$ до $4,48 \pm 0,57$ мг/дл в группе терапии одним ИАПФ, $P < 0,01$). Важно, что комбинированная терапия достоверно более

выраженно снижала АД, но не увеличивала частоты неблагоприятных эффектов.

Несмотря на сопоставимое снижение АД, комбинированная терапия беназеприлом и валсартаном в большей степени снижала протеинурию, чем монотерапия беназеприлом (–56 и –45,9%, соответственно, $p = 0,02$) или валсартаном (–41,5%; $p = 0,002$). Фильтрационная фракция и сосудистое почечное сопротивление на комбинированной терапии также снижались в большей степени (–14,7 и –23,7%, соответственно), чем на монотерапии беназеприлом (–12,4 и –20,5%) и валсартаном (–2,7 и –12,5%; $p < 0,05$ в обоих случаях). В монотерапии эффект беназеприла был более выражен, чем эффект валсартана [59].

Итак, при необходимости сочетанное назначение препаратов из группы ИАПФ и сартанов возможно, целесообразно и достаточно безопасно.

Комбинированная антигипертензивная и гиполипидемическая терапия

Одним из важных и интересных аспектов лечения АГ, особенно у пациентов с СД, является взаимоотношение между статинами и антигипертензивной терапией. Имеющиеся на сегодняшний день данные разноречивы. Так, в одном из ранних исследований (PPP) было показано, что эффект правастатина у пациентов с АГ в плане предотвращения ИБС был ниже (14%), чем у тех, кто не страдал АГ (23%) [60]. Не было сделано никакого заключения о том, не является ли антигипертензивная терапия причиной для снижения защитного действия статина. Аналогично и в исследовании ALLHAT не выявлено достоверного влияния правастатина, добавленного к антигипертензивной терапии, на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от ИБС, частоту нефатального инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности [61].

В исследовании HPS [62], напротив, было показано, что лечение симвастатином в дозе 40 мг в сутки приводит к достоверному снижению на 22% частоты неблагоприятных исходов (нефатальных ИМ и фатальных случаев ИБС) у пациентов с АГ, сравнимому с эффектом, наблюдавшимся у пациентов без АГ. Положительный эффект симвастатина в исследовании HPS у пациентов с АГ не зависел оттого, получали ли они или не получали медикаментозную антигипертензивную терапию. Более того, не было выявлено сколь-либо значимых различий в выраженности положительного действия симвастатина у пациентов, лечившихся антагонис-

тами кальция по сравнению с другими препаратами (снижение риска – 25% против 30%) и даже несколько больший эффект был у пациентов, получавших β -адреноблокаторы (40% против 25%), по сравнению с теми, кто их не получал.

Мета-анализ 14 крупных исследований по применению статинов, проведенный специалистами Cholesterol Treatment Trialist (СТТ) [63], также не показал различий в исходах у пациентов в зависимости от того, лечили ли они АГ или нет. Однако появляются работы, свидетельствующие о том, что в ряде случаев проведение АГ терапии и особенно ее характер могут усиливать защитное действие статинов. Так, в исследовании PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study) [64] отмечено, что добавление правастатина к гидрохлортиазиду приводило к достоверному уменьшению степени прогрессирования атеросклероза, оцененному по скорости увеличения толщины интима-медиа в сонной артерии, тем не менее добавление статина к антигипертензивной терапии ИАПФ фозиноприлом не способно было оказать дополнительного положительного эффекта. Эффект ИАПФ был равен действию монотерапии статином. В связи с этим возникло предположение, что положительное действие ИАПФ было столь выражено, что статин не мог оказать своего положительного действия. Тем не менее при определенных типах терапии, которые сами по себе не обладают органопротективными свойствами, статины могут быть, несомненно, полезным дополнением.

Недавно появились важные доказательства того, что проведение липидснижающей терапии для пациентов с АГ может иметь существенное значение не только в плане органопротекции, но и во влиянии на прогноз. В исследовании ASCOT-LLA [65] было показано, что добавление статина (аторвастатин в дозе 10 мг пациентам АГ без ИБС и с уровнем холестерина менее 6,5 ммоль/л) приводило к достоверному снижению риска развития так называемой первичной конечной точки. Риск возникновения нефатального инфаркта миокарда и случаев фатальной ИБС высокодостоверно снижались на 36% (ОР 0,64 95% ДИ 0,50–0,83; $p = 0,0005$), сердечно-сосудистых событий – на 21% (ОР 0,79 95% ДИ 0,69–0,90; $p = 0,0005$) и инсультов – на 26% (ОР 0,73 95% ДИ 0,56–0,96; $p = 0,024$). Следует подчеркнуть еще один важный факт – выраженность эффектов терапии статином была существенно большей в группе пациентов, у которых антигипертензивная терапия основывалась на амлодипине и ИАПФ периндоприле, чем на фоне лечения β -адреноблокатором атенололом. Так, в част-

ности, добавление аторвастатина пациентам, получавшим терапию амлодипином + периндоприлом, приводило к снижению риска ИБС на 53% (ОР 0,47 95% ДИ 0,32–0,69; $p < 0,0001$), а в группе лечившихся атенололом недостоверно – лишь на 16% (ОР 0,84 95% ДИ 0,60–1,17), и различия между эффектом аторвастатина у этих двух стратегий лечения АГ были достоверными ($p = 0,025$).

В то же время добавление аторвастатина в одинаковой степени снижало риск развития инсультов и различных сердечно-сосудистых событий при обоих типах антигипертензивной терапии. Так, аторвастатин снижал риск сердечно-сосудистых событий и инсульта в группе получавших амлодипин соответственно на 27% (ОР 0,73 95% ДИ 0,60–0,88; $p < 0,005$) и 31% (0,69 95% ДИ 0,45–1,06), а в группе получавших атенолол – на 15% (ОР 0,85 95% ДИ 0,71–1,02) и 24% (0,76 95% ДИ 0,53–1,08), соответственно [65]. Положительное действие аторвастатина в группе леченных амлодипином проявлялось уже через 30 дней лечения и становилось достоверным к 90 дню терапии, однако в группе леченных атенололом достоверной зависимости от длительности лечения не выявлено.

При специально проведенном анализе результатов исследования ASCOT-LLA в зависимости от пола было показано, что, к сожалению, у женщин эффект добавления аторвастатина не был столь выраженным, как у мужчин, в отношении предотвращения комбинированного показателя (возникновения нефатальных ИМ и фатальной ИБС). Так, в группе аторвастатина такие события зарегистрированы у 19 из 979 женщин (1,9%) и у 81 из 4189 мужчин (1,8%), а в группе плацебо – у 17 из 963 женщин (1,9%) и у 137 из 4174 мужчин (3,3%), соответственно, относительный риск составил для женщин 1,10 (95% ДИ 0,57–2,12; $p = 0,7692$) и для мужчин – 0,59 (95% ДИ 0,44–0,77; $p = 0,0001$).

Снижение общих сердечно-сосудистых и любых коронарных заболеваний у женщин составило 20% ($p = 0,17$) и 14% ($p = 0,56$), соответственно. Возможно, это обусловлено небольшим количеством женщин, участвовавших в этом исследовании (лишь 19% от общего числа пациентов), и вообще более низкой частотой возникновения ИБС у женщин по сравнению с мужчинами.

Полагают, что статины способны вносить дополнительный положительный вклад в лечение пациентов с артериальной гипертензией благодаря своим плейотропным свойствам и, в частности, за счет улучшения эндотелиальной функции сосудов.

Показано, что при комбинированной терапии, например лозартаном, с симвастатином у пациен-

тов с АГ и гиперхолестеринемией в большей степени улучшалась эндотелиальная функция при пробе с реактивной гиперемией, снижался уровень хематокрита для моноцитов и малонового диальдегида ($p < 0,001$ и $p = 0,030$, чем при терапии этими компонентами, значительно увеличивались уровень адепонектина и чувствительность тканей к инсулину ($p < 0,001$ и $p = 0,029$) [66].

Возможно, что имеющиеся разногласия в некоторых получаемых результатах зависят от контингента отобранных пациентов, от длительности лечения, а возможно, и от типа препаратов, выбранных для гипополипидемической или гипотензивной терапии.

На самом деле важность сочетанной терапии настолько очевидна, что на сегодняшний день создаются готовые лекарственные формы, которые содержат в одной таблетке гипотензивный и гиполипидемический препарат. Примером может служить препарат Кадуэт (амлодипин + аторвастатин). В настоящее время закончены исследования препарата AVALON [67], в котором показано (табл. 4), что на комбинированной терапии достоверно большее число пациентов достигло целевых уровней АД и липопротеидов низкой плотности, то есть у наибольшего числа пациентов нормализовывались два основных параметра, вносящие наиболее существенный вклад в возникновение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Особо, конечно, это должно иметь отношение к пациентам с СД, наличие которого сразу переводит их в категорию очень высокого риска по возникновению сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них.

Антигипертензивная терапия и развитие новых случаев СД

Учитывая, что антигипертензивная терапия должна проводиться длительно, практически пожизненно с момента установления диагноза, од-

ним из непреходящих условий ее проведения должна быть ее безопасность. Поэтому вполне естественно появление сообщений о том, что на отдельных ее видах у пациентов с АГ частота развития новых случаев СД выше, чем на других видах, и заставляет задуматься над первоочередным выбором того или иного препарата. Известно, что АГ сама по себе предрасполагает к развитию СД [68].

Так, например, при наблюдении в течение 3,5 лет за пожилыми людьми в возрасте 65–74 лет в Куорю, Финляндии, было показано, что у пациентов с АГ частота СД была достоверно выше, чем среди не болевших АГ. Среди тех, кто не получал β -адреноблокаторы и диуретики, АГ увеличивала риск развития СД в 1,56 раза, а среди получавших такую терапию – в 1,88 раз выше. При этом у пациентов с АГ был выше уровень инсулина [69].

Целый ряд исследований [70–71] указывает на то, что применение диуретиков или β -адреноблокаторов приводит к более частому развитию новых случаев СД, чем применение ИАПФ, АРА и АК (табл. 5).

Так, например, в исследовании ALLHAT [78] было показано, что в группе пациентов с АГ, которые принимали диуретик хлорталидон, частота развития новых случаев СД была на 40% выше, чем у тех, кто принимал в качестве базовой терапии лизиноприл, и на 15% выше, чем у тех, кто принимал амлодипин. В исследовании ASCOT [80] при проведении комбинированной терапии амлодипином с периндоприлом частота развития новых случаев СД была на 30% ниже, чем в группе получавших атенолол с диуретиком.

Известно также, что и в исследованиях, в которые были включены пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (исследование HOPE) [73], с хронической ИБС (исследование PEACE) [74], с АГ и стабильной ИБС (исследование INVEST) [79], частота возникновения СД на фоне терапии ИАПФ или в сочетании их с АК была ниже, чем при приеме плацебо или на фоне другой антигипертензивной терапии. Так, например, в исследовании HOPE [73] назначение рамиприла приводило к снижению частоты развития новых случаев СД на 34%, в исследовании PEACE [74] у лиц, принимавших трандолаприл, частота новых случаев СД была ниже на 17%, чем на плацебо ($p = 0,01$), в исследовании INVEST [79] при комбинированной терапии Изоптином СР с трандолаприлом – на 30% ниже, чем у леченных атенололом с трандолаприлом.

В начале 2007 года были опубликованы результаты сетевого мета-анализа различных типов антигипертензивной терапии в отношении риска раз-

Таблица 4

Процент пациентов, достигших целевых уровней АД (JNC VI) и ЛПНП (NCEP ATP III)

Группы лечения	ЛПНП	АД	ЛПНП + АД
Амлодипин + аторвастатин	82,1**	51,0*	45,5*, **
Аторвастатин	78,2	32,2	28,8
Амлодипин	12,4	54,0	8,3
Плацебо	6,6	29,7	3,5

Примечание.

*Наличие достоверного различия ($p < 0,001$) по сравнению с группой аторвастатина;

**по сравнению с группой амлодипина.

Таблица 5

Результаты сравнительных исследований по влиянию ИАПФ, АРА и АК на частоту развития новых случаев СД по сравнению с плацебо или терапией диуретиками и β -адреноблокаторами

Исследование	Источник	Пациенты, <i>n</i>	Среднее время наблюдения, годы	Препарат	Контроль	<i>p</i>	% снижения
D-SOLVD	72	291	3,4	Эналаприл	Плацебо	< 0,0001	74
HOPE	73	5720	5	Рамиприл	Плацебо	< 0,0001	34
PEACE	74	8290	4,8 медиана	Трандалаприл	Плацебо	0,01	17
CAPP	75	10413	6,1	Каптоприл	БАБ/Тиазиды	0,039	14
ANBP-2	76	5626	4,1 медиана	Эналаприл	ГХТ		34
STOP-2	77	5893	5	Эналаприл/ Лизиноприл	БАБ/Тиазиды/АК	0,77	3
ALLHAT	78	14816	4,9	Лизиноприл	Хлорталидон	< 0,001	39,6
ALLHAT	78	14816	4,9	Амлодипин	Хлорталидон	0,04	21,6
INVEST	79	16176	2,7	Трандолаприл/ Верапамил	Атенолол/ГХТ	0,004	15
ASCOT	80	19275	3,3	Периндоприл/ Амлодипин	БАБ/диуретики	0,001	30
STAR	81	240	1	Трандолаприл/ Верапамил	Лозартан/ГХТ		58
SCOPE	82	4368 (64)	3,7	кандесартан	Плацебо	0,09	20
CHARM	83	3025	3,2	кандесартан	плацебо	0,02	39
ALPINE	84	392 (52)	1	Кандесартан +/-фелодипин	ГХТ	0,03	88
LIFE	85	7998 (54)	4,8	лозартан	Атенолол	< 0,001	25
VALUE	86	10420 (42)	4,2	Валсартан	Амлодипин	< 0,0001	23
INSIGHT	87	6321	4,3	Нифедипин GITS	Ко-амилозид	0,02	23
NORDIL	88	10916	4,5	Дилтиазем PP	Диуретик/БАБ	0,14	13
COMET	89	3029	4,8	Карведилол	Метопролол		21

вития новых случаев СД. Как видно из представленных в табл. 6 данных, диуретики обладают достоверным диабетогенным действием по сравнению с плацебо [71]. Этот эффект аналогичен и у β -адреноблокаторов. Несомненно, что АРА, ИАПФ и АК по сравнению с диуретиками обладают меньшим диабетогенным действием.

В 2006 году опубликован анализ результатов проспективных исследований Nurses' Health Study (NHS) I and II и Health Professionals Follow-up Study (HPFS). В этот анализ были включены данные о 41 193 пожилых (NHS I) и 14 151 молодых женщинах (NHS II), а также 19 472 мужчинах (HPFS) с АГ, которые наблюдались, соответственно, 8, 10 и 16 лет. Было зарегистрировано развитие 3 589 случаев СД. После учета таких параметров, как ИМТ, возраст, степень физической активности и других факторов риска, в мультивариантном ана-

Таблица 6

Влияние различных групп антигипертензивных препаратов на частоту развития новых случаев СД [71]

Препарат	Отношение шансов	95% ДИ	<i>p</i>
АРА	0,57	0,46–0,72	< 0,0001
ИАПФ	0,67	0,56–0,80	< 0,0001
АК	0,75	0,62–0,90	0,002
Плацебо	0,77	0,63–0,94	0,009
БАБ	0,90	0,75–1,09	0,30
Диуретики	1,00	–	–

Примечание.

p – достоверность различий по сравнению с диуретиками.

лизе относительный риск у получавших диуретики был 1,20 (95% ДИ 1,08–1,33) для пожилых женщин, 1,45 (95% ДИ 1,17–1,79) – для молодых женщин и 1,36 (95% ДИ 1,17–1,58) – у мужчин. Для получавших β -адреноблокаторы риск составил 1,32 (95% ДИ 1,20–1,46) у пожилых женщин и 1,20 (95% ДИ 1,05–1,38) – у мужчин. Так же как и в других исследованиях применение ИАПФ и АК не сочеталось с увеличением риска развития СД [90].

Принимая во внимание тот факт, что метаболический синдром является фактором риска развития СД, важно было бы оценить, насколько тот или иной вид терапии может предупреждать развитие СД и безопасен с этой точки зрения. Естественно, что первые исследования, проведенные в этом направлении, касались препаратов, уменьшающих активность РАС. Показано, что уменьшение уровня ангиотензина II может снижать дифференциацию преадипоцитов во взрослые адипоциты, которые служат депо для жира [91], увеличивать активность транспортера GLUT4 и гексокиназный путь утилизации глюкозы. ИАПФ и АРА могут также улучшать кровоток в поджелудочной железе [92] и сохранять функцию β -клеток островков Лангенгарса [93]. Полагают, что возможные механизмы действия ИАПФ по предотвращению развития СД II типа обусловлены не только снижением уровня ангиотензина II, но и увеличением уровня брадикинина [94, 95]. Высокий уровень брадикинина увеличивает продукцию простагландинов E_1 и E_2 [96] и оксида азота, которые улучшают метаболизм глюкозы, увеличивают чувствительность мышц к инсулину, приводя к увеличению вызванного инсулином захвата глюкозы [97–101]. Отчасти это может быть обусловлено и периферической вазодилатацией, вызываемой ИАПФ и АРА. При этом увеличение мышечного кровотока является важной определяющей захвата глюкозы. Одновременно происходит эффективное увеличение площади поверхности обмена глюкозы между сосудистым ложем и скелетными мышцами. Клинические доказательства этого предположения были получены в работе Morel, et al., которые показали значительное улучшение чувствительности к инсулину через 12 недель у 14 больных АГ с избыточным весом и дислипидемией [102].

В предыдущем году были опубликованы два исследования, касающиеся вопроса предотвращения развития СД II типа у лиц с метаболическим синдромом. Первое плацебоконтролируемое исследование DREAM [103], в котором оценивали эффект рамиприла у 5 269 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, к сожалению,

выявило лишь тенденцию к меньшей частоте возникновения СД и замедлению по времени развития СД по сравнению с группой плацебо. Достоверно выраженного эффекта получено не было. Однако у существенно ($p = 0,001$) большего процента пациентов, принимавших рамиприл, происходила нормализация повышенного уровня глюкозы в крови (42% против 38,2% на плацебо). Относительный риск составил 1,16 (95% ДИ 1,07–1,27). В группе принимавших рамиприл достоверно ($p = 0,015$) снижались риск достижения комбинированного показателя смерть и возникновение СД – 0,91 (95% ДИ 0,81–1,03).

В связи с тем, что в настоящее время разворачивается дискуссия, насколько добавление диуретиков безопасно для больных с СД или лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, большой интерес представляют результаты недавно закончившегося исследования STAR [81], в котором сравнили влияние комбинированной терапии трандалаприлом и верапамиллом (Тарка) и лозартана с гидрохлортиазидом у пациентов с метаболическим синдромом и исходной нарушенной толерантностью к глюкозе. Среди включенных в исследование пациентов женщин было примерно 50%. К концу наблюдения не было различий в выраженности снижения АД и в числе пациентов, достигших целевых значений АД между лечебными группами, ни по данным офисного измерения АД, ни по данным суточного мониторирования АД. Однако существенные различия были получены в уровнях глюкозы на 12 и 52 неделе лечения (рис. 7).

Как видно из данных, представленных на рис. 8, площадь под кривой глюкоза крови–время была достоверно выше у лиц, получавших терапию лозартаном с гидрохлортиазидом, чем у тех, кто получал комбинацию трандалаприла с верапамиллом СР. При проведении глюкозо-толерантного теста уровень глюкозы через два часа не различался в конце исследования с исходным в группе получавших трандалаприл с верапамиллом СР ($-0,2 \pm 0,2$ ммоль/л, 0,329), а в группе получавших терапию лозартаном с гидрохлортиазидом различия достигали достоверных значений ($+1,4 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,001$).

Разнонаправленными у этих двух групп пациентов были и уровни инсулина в крови на фоне лечения (рис. 9).

К концу исследования в группе получавших комбинацию трандалаприла с Изоптином СР достоверно меньше пациентов (2,6%) имели гликозилированный гемоглобин более 7%, чем в

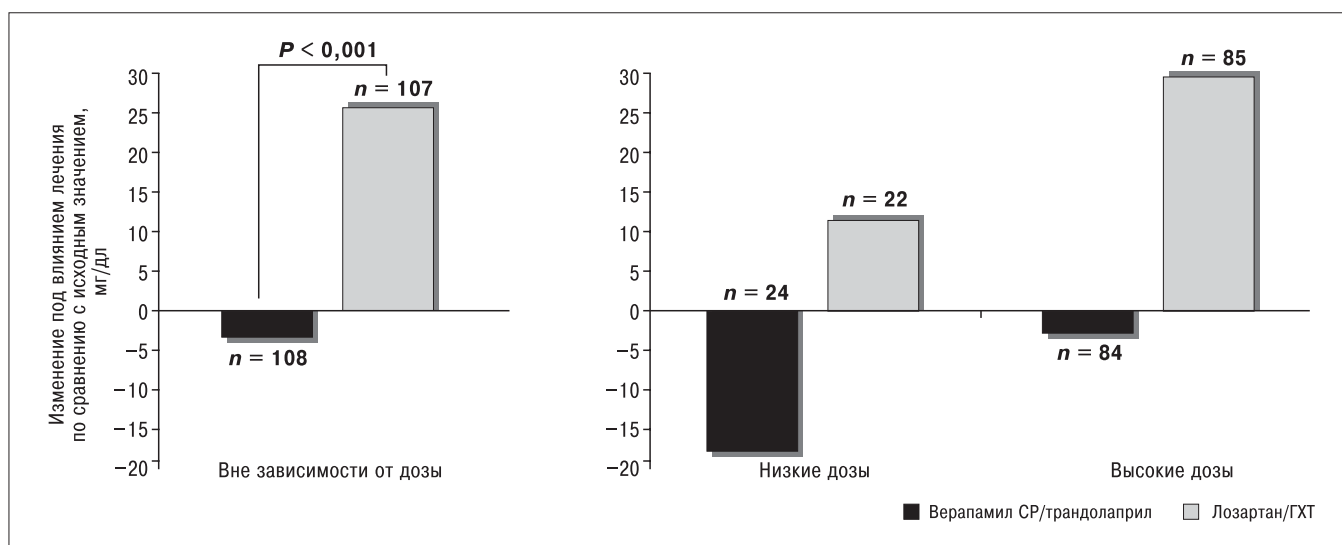


Рисунок 7. Изменение двухчасового уровня глюкозы в крови при проведении глюкозотолерантного теста у пациентов разных лечебных групп



Рисунок 8. Площадь под кривой глюкоза–время при проведении глюкозотолерантного теста исходно и в конце исследования

группе леченных лозартаном с гипотиазидом (9,6%). Существенно ниже была и частота вновь диагностированного диабета в группе леченных комбинацией трандолаприла с Изоптином СР (рис. 10).

Это очень важные данные, свидетельствующие о том, что необходимо выявлять группы высокого риска по развитию СД, например лиц с метаболическим синдромом или нарушенной толерантностью к глюкозе, и контролировать их АД только препаратами из метаболически нейтральных групп.

Давно было известно, что тиазидные диуретики могут увеличивать уровень глюкозы в крови. Еще в 50–60-х годах XX века сообщалось об их неблагоприятном влиянии на метаболический профиль у пациентов с АГ [104–106]. Были полу-

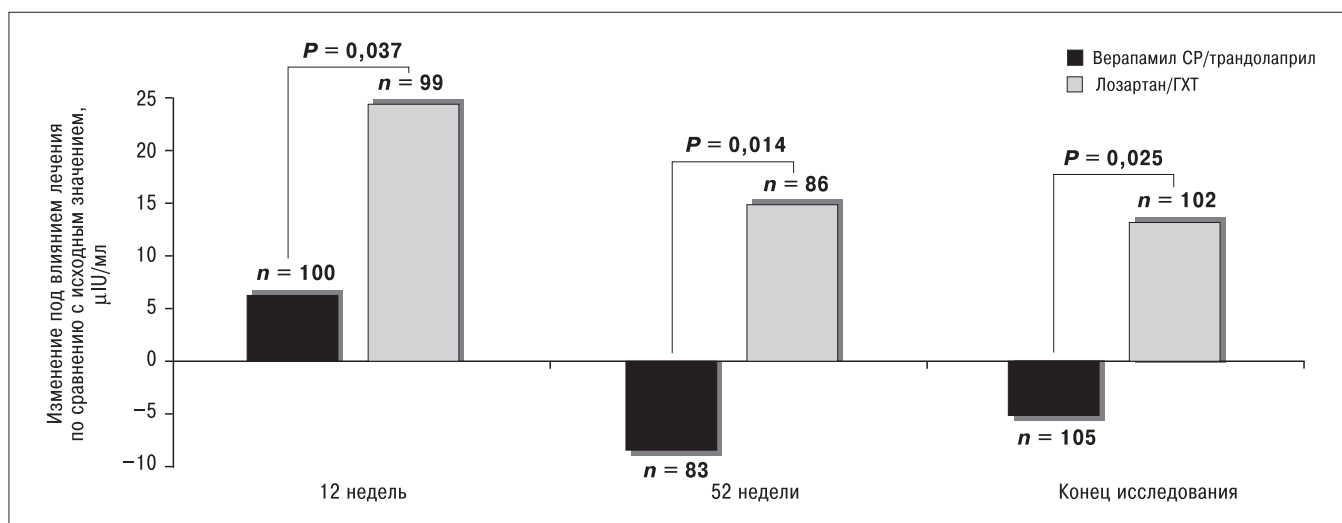


Рисунок 9. Изменение двухчасового уровня инсулина в крови при проведении глюкозотолерантного теста

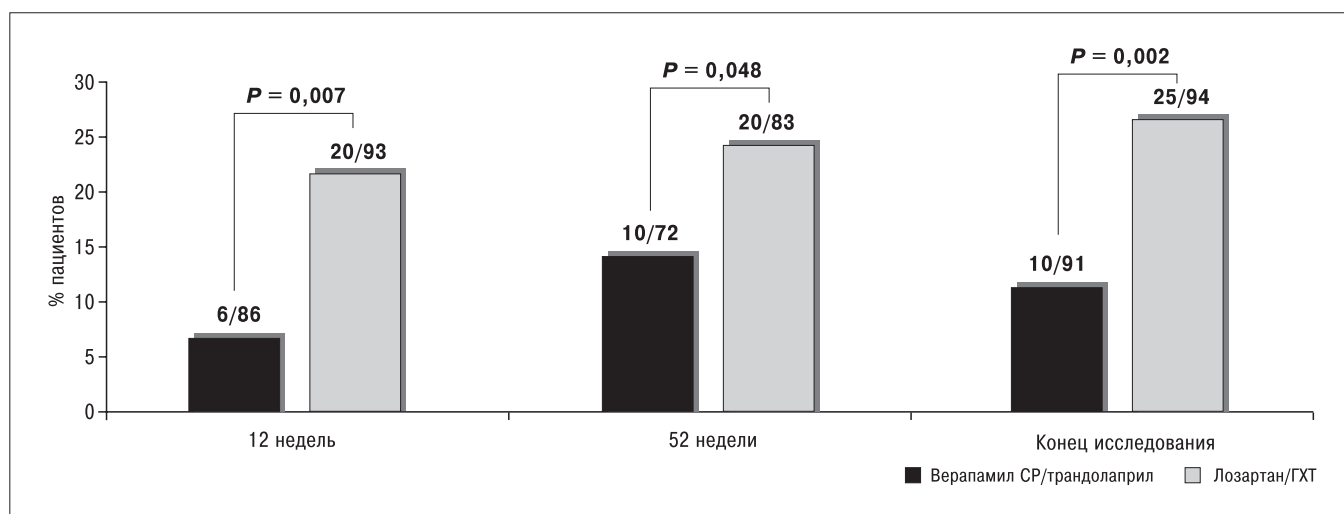


Рисунок 10. Развитие новых случаев сахарного диабета

чены экспериментальные доказательства того, что гипокалиемия, вызванная введением тиазидовых диуретиков, связана с развитием гипергликемии, в частности, в связи с тем, что она способна изменять соотношение секретируемого проинсулина к инсулину. Поскольку проинсулин биологически менее активен, это и приводит к повышению уровня глюкозы. Показано также, что поддержание нормального уровня калия в крови способствует увеличению секреции инсулина. Так, опубликованы выводы мета-анализа исследований, в которых были приведены данные о содержании глюкозы и калия в крови у пациентов, получающих тиазидовые диуретики (хлорталидон, гидрохлортиазид, хлортиазид, метазолон, бендрофилютиазид). Была показана четкая, высокодостоверная ($p = 0,01$) отрицательная корреляция между уровнем калия в крови и уровнем глюкозы — коэффициент корреляции по Пирсону составил $-0,54$ (95% ДИ $-0,67...-0,36$). Важно подчеркнуть, что эта корреляция оставалась столь же сильной и значимой вне зависимости от используемых доз диуретиков, числа пациентов, включенных в исследования, от количества мужчин в исследовании и возраста наблюдаемых пациентов. В проводимых 23 исследованиях использовалось добавление препаратов калия для коррекции гипокалиемии. Показано, что степень снижения калия ($-0,23$ мэкв) и степень увеличения глюкозы ($3,26$ мг/дл) были достоверно меньше, чем в тех исследованиях, где добавление калия не использовалось ($0,37$ мэкв и $6,01$ мг/дл). В исследованиях с добавлением препаратов калия корреляция была практически вдвое более сильной ($r = -0,72$), чем в остальных исследованиях ($r = -0,34$; $p = 0,03$) [107].

Учитывая, что женщины имеют большую склонность к развитию гипокалиемии при использовании тиазидовых диуретиков и большую частоту развития СД, следует особо принимать во внимание эти данные при выборе антигипертензивной терапии у женщин и чаще выбирать метаболически нейтральную терапию для предотвращения возникновения новых случаев СД. Во всех случаях назначения тиазидовых диуретиков для поддержания нормальных цифр АД следует следить, чтобы калий в крови не снижался менее 4 ммоль/л, и проводить своевременную коррекцию препаратами калия.

Вторая группа препаратов, ингибирующая активность РАС — сартаны, рассматривается в качестве препаратов, предупреждающих развитие СД II типа. Проведенные исследования позволяют предполагать, что некоторые из сартанов могут иметь преимущества в лечении пациентов с АГ и метаболическим синдромом или СД. Это может быть обусловлено их более выраженным гипотензивным эффектом, а также более благоприятным эффектом на метаболический статус. Так, например, телмисартан улучшает течение и замедляет прогрессию метаболического синдрома, улучшая тощаковый уровень глюкозы, гликированный гемоглобин и уровень глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста. Причем в отличие от валсартана телмисартан имеет самостоятельный эффект, увеличивающий чувствительность тканей к инсулину за счет частичной PPAR γ агонистической активности [108]. Показано также, что в отличие от лозартана телмисартан не только вызывает более выраженное снижение АД, но у лиц с метаболическим синдромом достоверно, в отличие от лозартана, уменьшает уровень глюкозы

крови, свободный уровень инсулина, инсулино-резистентность и гликированный гемоглобин [109]. В исследовании German surveillance study у пациентов с АГ и СД через 6 месяцев в группе получавших телмисартан отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы и триглицеридов [110]. В ближайшее время ожидают результаты еще двух крупных исследований, в которых изучают влияние сартанов (NAVIGATOR – Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) и их комбинации с ИАПФ (ONTARGET – ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) на клинические исходы у пациентов с метаболическим синдромом.

Подводя итоги всему вышесказанному, можно сделать следующие выводы. При проведении антигипертензивной терапии у пациентов групп

высокого риска следует наиболее тщательно выбирать антигипертензивные препараты для снижения степени риска развития СД, что может способствовать снижению распространенности этого грозного заболевания, являющегося фактором быстрого развития атеротромботических осложнений. К группам риска по развитию СД II типа относят лиц старше 45 лет, имеющих ИМТ > 35 кг/м², физически неактивных людей, пациентов с АГ 140/90 мм рт. ст., имеющих родственников первой степени родства (особенно по женской линии), страдающих СД 2 типа, поликистозом яичников, с ЛВП менее 35 мг/дл или ТГ более 250 мг/дл, имевших гестационный диабет или родивших ребенка с весом более 4 100 г, анамнез сосудистых заболеваний, с нарушенной толерантностью к глюкозе или повышенным уровнем тощачковой глюкозы [111].

ЛИТЕРАТУРА

1. McCullough P.A. Why is chronic kidney disease the «spoiler» for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 725–8.
2. Brancati F.L., et al. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1997; 278: 2069–74.
3. US Renal Data System. USRDS 2002 annual data report. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2002.
4. Fox C.S., Larson M.G., Leip E.P., et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community based population. *JAMA* 2004; 291(7): 844–50.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): 1–266.
6. Rutter M.K., Wahid S.T., McComb J.M., Marshall S.M. Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 56–61.
7. Valmadrid C.T., Ronald K., Moss S.E., Klein B.E. The Risk of Cardiovascular Disease Mortality Associated With Microalbuminuria and Gross Proteinuria in Persons With Older-Onset Diabetes Mellitus. *Arch Int Med* 2000; 160: 1093–100.
8. Jorgensen L., Jenssen T., Ahmed L., Bjørnerem Å., et al. Albuminuria and Risk of Nonvertebral Fractures. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1379–85.
9. Ensrud K.E., Lui L.Y., Taylor B.C., Ishani A., et al. Osteoporotic Fractures Research Group. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 2007; 167(2): 133–9.
10. EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787–92.
11. Matiensens E.R., Hommel E., Giese J., Parving H.H. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria *Br Med* 1991; 303, 81–7.
12. Scarsi K.K., Bjornson D.C. The use of ACE inhibitors as renoprotective agents in Medicaid patients with diabetes. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1002–6.
13. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
14. Trialist Group in Diabetic Nephropathy Should All Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Microalbuminuria Receive Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors? A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Ann Intern Med* 2001; 134(5): 370–9.

15. Agardh C.D., Garcia-Puig J., Charbonnel B., Angelkort B., Barnett A.H. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996; 10(3): 185–92.
16. Rossing P., Tarnow L., Boelskifte S., Jensen B.R., et al. Differences between nisoldipin and lisinopril on glomerular filtration rates and albuminuria in hypertensive IDDM patients with diabetic nephropathy during the first year of treatment. *Diabetes* 1997; 46(3): 481–7.
17. Tarnow L., Rossing P., Jensen C., Hansen B.V., Parving P. Long term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000; 23(12): 1725–30.
18. Crepaldi G., Carta Q., Deferrari G., Mangili R., et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with insipient nephropathy and normal blood pressure. The Italian Microalbuminuria STUDY group in IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(1): 104–10.
19. Holdaas H., Hartmann A., Lien M.G., Nilssen L., et al. Contrasting effects of lisinopril and nifedipine on albuminuria and tubular transport functions in insulin dependent diabetics with nephropathy. *J Int Med* 1991; 229(2): 163–70.
20. Agardh C.D., Garcia-Puig J., Charbonnel B., Angelkort B., Barnett A.H. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with insipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *Hum Hypertens* 1996; 10(3): 185–92.
21. Bakris G.L., Weir M.R., Secic M., Campbell B., Weiss-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65: 1991–2002.
22. Bakris G.L., Weir M.R., DeQuattro V., et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54(4): 1283–9.
23. Fioretto P., Frigato F., Velussi M., Riva F., et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists on atrial natriuretic peptide release and action and on albumin excretion rate in hypertensive insulin-dependent diabetic patients. *Am. J Hypert* 1992; 5: 837–46.
24. Ruggenenti P., et al. Preventing microalbuminuria in type II diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–51.
25. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
26. Herman W.H., Shahinfar S., Carides G.W., Dasbach E.J., et al. Losartan reduces the costs associated with diabetic end-stage renal disease: the RENAAL study economic evaluation. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 683–7.
27. Gerth W.C., Remuzzi G., Viberti G., Hannedouche T., et al. Losartan reduces the burden and cost of ESRD: public health implications from the RENAAL study for the European Union. *Kidney Int* 2002; 62: 68–72.
28. Winkelmayr W.C., Zhang Z., Shahinfar S., Cooper M.E., et al. Efficacy and Safety of Angiotensin II Receptor Blockade in Elderly Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(10): 2210–7.
29. Viberti G., Wheeldon N.M. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type II diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106(6): 672–8.
30. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., Gomis R., et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type II diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
31. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type II diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
32. Rossing K., Christensen P.K., Hansen B.V., Carstensen B., Parving H.-H. Optimal Dose of Candesartan for Renoprotection in Type II Diabetic Patients With Nephropathy. A double-blind randomized cross-over study. *Diabetes Care* 2003; 26: 150–5.
33. Barnett A., et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–61.
34. Barnett A.H. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. *Acta Diabetol* 2005; 42(1): 42–9.
35. Schmieder R.E., et al. Effects of telmisartan versus ramipril on endothelium function of the renal vasculature in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2005; 23(2): 147.
36. Strippoli G.F.M., Craig M., Deeks J.J., Schena F.P., Craig J.C. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329(7470): 828.

37. Gabriely I., et al. Hyperglycemia modulates angiotensinogen gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 28: 795–802.
38. Cooper M.E. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213–9.
39. Eddy A.A., Schnaper H.W. The nephrotic syndrome from the simple to the complex. *Sem Nephro* 1998; 304–16.
40. Tigas S., Ellimah E., Carroll P.V., et al. Refractory hypertension in type II diabetes. 41th Annual Meeting European Association for the Study of Diabetes, 2005, 961.
41. 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 гипертензии у мужчин и женщин Европейской части РФ. Материалы конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения». Выпуск 1. М.: Медиком, 2005; 7–14.
42. Marre M., Garcia P.J., Kokot F., Fernandez M., et al. Effect of indapamide SR on microalbuminuria--the NESTOR study (NatriliX SR versus Enalapril Study in Type II diabetic hypertensives with micrOalbuminuRia) – rationale and protocol for the main trial. *J Hypertens* 2003; 21(1): 19–24.
43. 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.
44. MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Woodward M., et al for ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type II diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9590): 829–40.
45. Bakris G.L., Hart P., Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70(11): 1905–13.
46. Nielsen F.S., Rossing P., Gall M.A., Skott P., et al. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46(7): 1182–8.
47. Agrawal B., Wolf K., Berger A., et al. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 551–5.
48. Marchi F., Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicenter, randomized, open-label, controlled study versus atenolol. *Adv Ther* 1995; 12: 212–21.
49. Raats C.J., Bakker M.A., van den B.J., et al. Hydroxyl radicals depolymerize glomerular heparan sulfate in vitro and in experimental nephrotic syndrome. *J Biol Chem* 1997; 272: 26 734–41.
50. Giner V., Tormos C., Chaves F.J., et al. Microalbuminuria and oxidative stress in essential hypertension. *J Int Med* 2004; 255: 588–94.
51. Kakoki M., Hirata Y., Hayakawa H., et al. Effects of vasodilatory beta-adrenoceptor antagonists on endothelium-derived nitric oxide release in rat kidney. *Hypertension* 1999; 33(2): 467–71.
52. Greven J., Gabriels G. Effect of nebivolol, a novel beta 1-selective adrenoceptor antagonist with vasodilating properties, on kidney function. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 973–9.
53. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Новые возможности нефропротекции у больных сахарным диабетом II типа и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал* 2004; 6: 61–7.
54. Громнатский Н.И., Васильева Д.А. Эффект небиволола на динамику микроальбуминурии почечный кровотока и 24-часовой профиль артериального давления и пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология* 2002; 42(9): 53–6.
55. Rossing K., Schjoedt K.J., Smidt U.M., Boomsma F., Parving H.H. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2106–12.
56. Schjoedt K.J., Rossing K., Juhl T.R., Boomsma F., et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68(6): 2829–36.
57. 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.
58. 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.

59. Campbell R., Sangalli F., Peticucci E., Aros C., et al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003; 63(3): 1094–103.
60. Sacks F.M. Tonkin A.M., Shepherd J., et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102: 1893.
61. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
62. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003, 361: 2005–16.
63. Keech A., Colquhoun D., Best J., Kirby A., et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2003; 26: 2713–21.
64. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G., et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807–12.
65. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., Wedel H., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
66. Koh K.K., Quon M.G., Han S.H., Chung W.-J., et al. Additive Beneficial Effects of Losartan Combined With Simvastatin in the Treatment of Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients. *Circulation* 2004; 110: 3687–92.
67. Flack J., Houston M., Neutel J., et al. Efficacy and safety of atorvastatin plus amlodipine versus either agent alone in patients with concomitant dyslipidemia and hypertension: the AVALON study. *J Hypertens* 2004; 22(1): 12.
68. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., Wofford M.R., Brancati F.L. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type II diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342: 905–12.
69. Mykkanen L., Kuusisto J., Pyörälä K., Laakso M., Haffner S.M. Increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in elderly hypertensive subjects. *J Hypertens* 1994; 12(12): 1425–32.
70. Sowers J.R., Bakris G.L. Antihypertensive therapy and the risk of type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 969–70.
71. Elliott W.J., Meyer P.M. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
72. Vermees E., Ducharme A., Bourassa M.G., Lessard M., et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003; 107: 1291–6.
73. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients [The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators]. *New Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
74. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E., et al. PEACE Trial Investigators Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease *N Engl J Med* 2004; 351: 2058–68.
75. 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) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
76. Reid C.M., Johnston C.I., Ryan P., Willson K., Wing L.M. Diabetes and cardiovascular outcomes in elderly subjects treated with ACE-inhibitors or diuretics: findings from the 2nd Australian National Blood Pressure Study. *Am J Hypertens* 2003; 16.
77. Hansson L. Results of the STOP-hypertension-2 trial. *Blood Press Suppl* 2000; 2: 17–20.
78. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc* 2002; 288: 2981–97.
79. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 2805–16.

80. 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.
81. Bakris G., Molitch M., Hewkin A., Kipnes M., et al. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2592–7.
82. Lithell H., Hansson L., Skoog I., et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
83. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
84. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P., Carlberg B., et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563–74.
85. 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.
86. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
87. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A., et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
88. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P., et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
89. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G., et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
90. Taylor E.N., Hu F.B., Curhan G.C. Antihypertensive Medications and the Risk of Incident Type II Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1065–70.
91. Sharma A.M., Janke J., Gorzelniak K., Engeli S., Luft F.C. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40: 609–11.
92. Carlsson P.O., Berne C., Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia* 1998; 41: 127–33.
93. Santoro D., Natali A., Palombo C., et al. Effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 181–91.
94. Uehara M., Kishikawa H., Isami S., et al. Effect on insulin sensitivity of angiotensin converting enzyme inhibitors with or without a sulphhydryl group: bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans. *Diabetologia* 1994; 37: 300–7.
95. Yang H.Y., Erdos E.G., Levin Y. A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. *Biochim Biophys Acta* 1970; 214: 374–6.
96. Leighton B., Budohoski L., Lozeman F.J., Challiss R.A., Newsholme E.A. The effect of prostaglandins E1, E2 and F2 alpha and indomethacin on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in stripped soleus muscles of the rat. *Biochem J* 1985; 227: 337–40.
97. Balon T.W., Nadler J.L. Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1997; 82: 359–63.
98. Fryer L.G., Hajduch E., Rencurel F., et al. Activation of glucose transport by AMP-activated protein kinase via stimulation of nitric oxide synthase. *Diabetes* 2000; 49: 1978–85.
99. Henriksen E.J., Jacob S., Kinnick T.R., Youngblood E.B., et al. ACE inhibition and glucose transport in insulinresistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide. *Am J Physiol* 1999; 277: 332–6.
100. Henriksen E.J., Jacob S. Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *J Cell Physiol* 2003; 196: 171–9.

101. Jacob S., Henricksen E.J., Fogt D.L., Dietze G.I. Effects of trandolapril and verapamil on glucose transport in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Metabolism* 1996; 45: 535–41.
102. Morel Y., Gadiant A., Keller U., Vadas L., Golay A. Insulin sensitivity in obese hypertensive dyslipidemic patients treated with enalapril or atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 306–11.
103. Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J., Pogue J., et al. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–05.
104. Wilkins R.W. New drugs for the treatment of hypertension. *Ann Intern Med* 1959; 50: 1–10.
105. Goldner M.G., Zarowitz H., Akgun S. Hyperglycemia and glucosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus *N Engl J med* 1960; 262: 403–5.
106. Sagild U., Andersen P.B. Glucose tolerance and insulin responsiveness in experimental potassium depletion *Acta Med Scand* 1961; 169: 243–51.
107. Zillich A.J., Grag J., Basu S., Bakris G.L., Carter B.L. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219–24.
108. Pershadsingh H.A., Kurtz T.W. Insulin-sensitizing effects of telmisartan: implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004; 27: 1015.
109. Vitale C., Mercurio G, Castiglioni C., Cornoldi A., et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome *Cardiovascular Diabetology* 2005; 4: 6.
110. Michel M.C., Bohner H., Koster J., Schafers R., Heemann U. Safety of telmisartan in patients with arterial hypertension. An open-label observational study. *Drug Saf* 2004; 27: 335–44.
111. Abuissa H., Bel D.S., O'keefe J.H. Strategies to prevent type II diabetes. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(7): 1107–14.

СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬ И ДЕФИЦИТ МАГНИЯ У ЖЕНЩИН

РЕЗЮМЕ

Адаптация организма к стрессам нуждается в адекватном энергообеспечении. Донором фосфатов (высокоэнергетических молекул) служит АТФ в виде комплекса Mg-АТФ. Нормальный уровень магния может рассматриваться как индикатор стрессоустойчивости. Однако магний регулирует не только энергетический обмен. Под контролем этого микроэлемента находятся пластический и минеральный обмены. Поэтому дефицит магния проявляется дисфункцией разных систем организма. Стрессы любой этиологии увеличивают потребность организма в магнии и служат причиной магниевой недостаточности. В этом отношении женщины более уязвимы по дефициту минерала. Для устранения клинических проявлений стресса, энергодефицита и повышения стрессоустойчивости необходима дотация ионов магния. Проведенные на протяжении ряда лет исследования показали, что назначение магния в сочетании с пиридоксимом, который повышает биодоступность магния, в виде препарата Магне-В₆ оказывал благоприятное влияние на клинические проявления стресса у женщин, а также способствовал повышению стрессоустойчивости при отсутствии побочных эффектов.

Ключевые слова: стресс, синдром вегетативной дистонии, астения, адаптация, дефицит магния, магний, пиридоксин (витамин В₆), Магне-В₆.

АБСТРАКТ

Adaptation of the organism to stress requires adequate energy supply. The donor of phosphates (high energy molecules) is ATF in the form of Mg-ATF complex. The adequate level of magnesium may be considered as an indicator of stress tolerance. Yet magnesium does not only regulate energy metabolism. This element also controls plastic and mineral metabolism. Therefore magnesium deficiency brings about dysfunction of various body systems. Stresses of any etiology increase the need of the organism for magnesium and serve as the reason for magnesium deficiency. Women are more vulnerable in this respect with regard to this mineral deficiency. To remove clinical signs of stress and energy deficiency, and also to increase stress tolerance, it is necessary to use magnesium ions. Research of recent years showed that magnesium administration along with Pyridoxine – raising bio accessibility of magnesium – in the form of Magne-B₆ made a favorable effect on clinical signs of stress in women as well as increased stress tolerance without any adverse effects.

Key words: stress, autonomic disorder syndrome, asthenia, adaptation, magnesium deficiency, magnesium, Pyridoxine (vitamin B₆), Magne-B₆.

Е.С.Акарачкова

Московская
медицинская академия
им. И.М.Сеченова



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Акарачкова

Елена Сергеевна,
к.м.н., старший
научный сотрудник
отдела патологии
вегетативной нервной
системы НИЦ
Московской
медицинской академии
им. И.М.Сеченова,
г. Москва, Россия

Адрес: 119992 Москва,
ул. Трубецкая, д. 8/2

Стессоустойчивость – важный интегральный показатель здоровья современной женщины, отражающий возможности ее организма адаптироваться к стрессу. В качестве стрессорных факторов (стрессоров) могут выступать эмоциональное напряжение, значительные умственные и физические нагрузки, травмы, любая болезнь, беременность и т.д.

Приспособительные (адаптивные) реакции нуждаются в активном энергообеспечении и зависят от энергообмена, за состояние которого отвечают митохондрии на клеточном уровне. Процесс высвобождения энергии из АТФ в митохондриях протекает под контролем ионов магния. Нормальный уровень магния признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека [6, 10]. По содержанию в организме магний занимает четвертое место после натрия, калия и кальция, а по содержанию в клетке – второе (после калия) [5, 9]. Нарушение гомеостаза магния при стрессах играет существенную роль в развитии заболеваний практически во всех системах организма [6]. Избыточный выброс катехоламинов в ответ на стрессорное воздействие приводит к повреждению митохондрий и гипоксии с последующим формированием энергодефицита и гибели клеток [4, 12], способствует снижению стрессоустойчивости и создает предпосылки для развития психосоматических заболеваний [1, 13]. Соответственно для устранения энергодефицита и повышения стрессоустойчивости необходимо большее количество магния [14]. В этой связи нормальный уровень магния может рассматриваться как индикатор стрессоустойчивости.

Дефицит микроэлемента может возникнуть в любом возрасте у людей обо-его пола, однако существуют некоторые половые (гендерные) различия. У

женщин исходно восприимчивость к стрессу в два раза выше, чем у мужчин, и стрессы имеют тенденцию к хронизации и затяжному течению [11, 19]. Среди патологии элементного статуса у женщин недостаточность магния занимает лидирующую позицию наряду с дефицитом йода, кальция, железа, цинка и селена. При обследовании 16 тыс. жителей Германии субоптимальный уровень потребления магния был обнаружен у 33,7% населения, что опережало встречаемость дефицита калия (29%) и дефицита кальция (23%), при этом распространенность дефицита магния среди женского населения была выше в 1,3 раза. Магний является главным «женским» минералом в первую очередь из-за способности устранять симптомы, связанные с предменструальным синдромом. Дефицит магния может наблюдаться у женщин, живущих в состоянии повышенной нервной, физической и эмоциональной напряженности, страдающих депрессией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), инфекционными заболеваниями, гипертонической болезнью, бронхиальной астмой, остеопорозом, диабетом, ятрогениями и т.д. Также к дефициту магния может приводить курение, злоупотребление алкоголем, наркомания. Часто дефицит Mg^{2+} развивается при беременности, лактации и приеме эстрогенсодержащих препаратов, при злоупотреблении диетами [6].

Клинические проявления дефицита магния можно разделить по группам.

Первая группа заболеваний обусловлена участием магния в энергообмене. Поэтому недостаток магния сопровождается повышенной утомляемостью (умственной и физической) при обычных нагрузках.

Вторая группа заболеваний связана с повышением электрической возбудимости клеточной мембраны при дефиците ионов Mg^{2+} . При этом больной становится сверхэмоциональным, плаксивым, раздражительным, тревожным, подавленным, плохо спит. Повышение возбудимости кардиомиоцитов может привести к тахикардии и эктопическим аритмиям, гладкой мускулатуры сосудов – повышению артериального давления, гладкой мускулатуры внутренних органов – неустойчивому стулу (запорам, поносам, болям в животе при нарушении моторики кишечника), болям в желудке, бронхоспазмам, гипертонусу матки. При повышении возбудимости клеток скелетной мускулатуры у пациента появляются судороги, мышечные подергивания, тики, дрожь, боли в мышцах шеи, головы, ног, писчий спазм.

Третья группа нарушений при дефиците магния связана с его ролью в медиаторном обмене.

Mg^{2+} входит в структуру ряда рецепторов (NMDA-, AMPA-рецепторов к ацетилхолину, норадреналину и дофамину), а также участвует в обмене нейромедиаторов (катехоламинов, тирозина, дофамина, норадреналина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты). Поэтому дефицит микроэлемента может способствовать развитию субдепрессивных состояний, нарушению координации движений, внимания, памяти, настроения, эпилепсии, аутизму [6, 7, 8, 15, 17, 18].

Подобное разделение клинических проявлений магниевого дефицита является условным. Следует помнить, что у одного больного может быть совокупность признаков из разных групп, а стрессы любой этиологии увеличивают потребность организма в магнии и служат причиной внутриклеточной магниевой недостаточности.

В основе терапевтических мероприятий, направленных на повышение стрессоустойчивости, лежит принцип активации приспособительных (адаптационных) возможностей с целью возвращения организму нарушенного равновесия с внешней средой. Поэтому воздействие на энергообмен и неспецифические клеточные механизмы адаптации позволяет использовать магнийсодержащие препараты с целью повышения стрессоустойчивости и коррекции соматических (вегетативных) проявлений стрессов. В качестве профилактического и терапевтического средства в данных условиях возможно применение комбинированной формы Магне-В₆, содержащей органические соли магния (лактат и пидолат) и витамин В₆ (пиридоксин), определенное соотношение которых повышает взаимную биодоступность. Часто дефицит пиридоксина сопровождается дефицитом Mg^{2+} и проявляется специфическими клиническими симптомами в виде раздражительности, заторможенности, снижения аппетита, тошноты.

Результаты проведенных разными исследователями наблюдений об эффективности комбинированного использования магния и пиридоксина свидетельствуют об увеличении уровня внутриклеточного магния под влиянием пиридоксина, что и определяет необходимость их совместного применения [6, 16, 20]. Препарат Магне-В₆, стабилизируя клеточную мембрану, способствует накоплению АТФ в нервных клетках, активизации энергетического обмена, приводит к редукции клинических проявлений нарушенной адаптации при стрессе и повышению стрессоустойчивости [1–3, 6, 7, 14]. На основании проведенного нами клинического наблюдения у 47 пациенток (средний возраст 36 ± 11 лет) с синдромом вегетативной дистон-

нии невротического генеза выявлялся магниевый дефицит (средний уровень магния составил $31,6 \pm 9,6$ мг/г сухого веса волос при норме от 50 мг/г) [6]. При этом у 90% больных был выраженный дефицит Mg^{2+} , у 10% – уровень магния находился на нижней границе нормы. Большинство пациенток (более 50%) предъявляли жалобы на плохое настроение, раздражительность, повышенную утомляемость и потливость, нарушение сна, плохую переносимость смены погодных условий, духоты, жары, учащенное дыхание, ощущение «кома» в горле и нехватки воздуха, перебои в работе сердца, диффузные головные боли давящего характера без рво-

ты, склонность к запорам, судорожные сведения в икроножных мышцах в ночное время и после физической нагрузки (табл. 1).

При неврологическом осмотре у обследованных больных отмечались объективные изменения, также свидетельствующие о наличии вегетативной дисфункции. К ним относились гиперемия на шее и лице (у 55% пациентов), наличие гипервентиляционного синдрома (у 50%). Болезненное напряжение мышц головы и шеи, в механизме возникновения которого ведущую роль играют тревога и гипервентиляция, отмечалось у 50% обследованных. Повышенная нервно-мышечная возбудимость

Таблица 1

Динамика субъективных жалоб и объективных проявлений дефицита магния до и после 2-месячного курса терапии «Магне-В6»

Показатель	До лечения	После лечения	В норме
Магний, мкг/г	$31,5 \pm 9,6$	$40 \pm 6^{*, **}$	от 50
Раздражительность, %	95	20	–
Повышенная утомляемость, снижение работоспособности, %	80	10	–
Нарушения сна, %	65	10	–
Повышенная потливость, %	70	40	–
Ухудшение самочувствия при смене погоды, %	70	20	–
Плохая переносимость жары, духоты, %	90	20	–
Учащенное дыхание, чувство «нахватки» воздуха, %	70	20	–
частого «сердцебиения», перебоев в работе сердца, %	75	30	–
Головные боли, %	65	20	–
Склонность к запорам, %	60	30	–
Судорожные сведения мышц ног, %	75	20	–
Симптом Хвостека II–III степени, %	50	10	–
Симптом Хвостека после 3-минутной гипервентиляции, %	60	10	–
Положительная проба с 3-минутной гипервентиляцией, %	60	5	–
Шкала CGI	$2,5 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,5$	–
Шкала жизненных событий	$114 \pm 67^{**}$	60 ± 8	
Анкета СВД	$38 \pm 13^{**}$	$13 \pm 9^*$	до 15
Анкета гипервентиляции	$1,6 \pm 0,8^{**}$	$0,9 \pm 0,6^{*, **}$	0
Субъективная оценка качества сна	$19,7 \pm 4^{**}$	$24 \pm 2,6^*$	от 22
Шкала Гамильтона	$8,8 \pm 5$	$3,6 \pm 3,5^*$	до 14
Реактивная тревога	$45 \pm 10^{**}$	$32 \pm 17^*$	до 35
Личностная тревога	40 ± 10	$35 \pm 17^*$	до 35
Самочувствие	$47 \pm 13^{**}$	$53 \pm 10^*$	от 50
Активность	$41 \pm 12^{**}$	$50 \pm 11^*$	от 55
Настроение	50 ± 10	56 ± 11	от 54
Качество жизни, %	21^{**}	14^*	до 10

Примечание.

* Достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$);

** – достоверность различий от группы здоровых людей ($p < 0,05$).

проявлялась в жалобах на парестезии и болезненные судорожные сведения в мышцах (у 75% больных). Объективно симптом Хвостека II–III степени в покое и после проведения 3-минутной гипервентиляции наблюдался у 60% пациенток. У этих больных проба вызывала парестезии в конечностях и периоральной области. В проведенном ранее исследовании (Вейн А.М., Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С., 2002–2003 гг.) были получены сходные данные у пациентов с гипервентиляционным синдромом и эпизодическими головными болями напряжения [2, 3].

Оценка по шкале «Общего клинического впечатления» CGI выявила легкую и умеренно выраженную степень тревожно-депрессивных проявлений, не приводящую к дезадаптации больных (2,5 ± 0,6 баллов). С помощью баллированных анкет было выявлено наличие психовегетативных нарушений (в виде гипервентиляционного синдрома, тревоги, снижения качества ночного сна, самочувствия и активности) на фоне умеренно высоких баллов по шкале жизненных событий.

Физиологической составляющей исследования явилось применение методов, определяющих адаптационные возможности организма человека. Мы оценивали показатели вегетативного тонуса в состоянии расслабленного бодрствования, степень и направленность приспособительных реакций при

предъявлении стрессорных нагрузок, которые дают информацию о состоянии функциональных резервов организма как показателя адаптации к изменяющимся условиям внешней среды. При эмоциональном стрессе, особенно хроническом, стрессоустойчивость резко снижается, что проявляется в истощении функциональных резервов организма, и при новых нагрузках реакция оказывается недостаточной или инвертированной. По результатам проведенного спектрального анализа вариабельности ритма сердца в покое для больных было характерно преобладание симпатических влияний (высокие уровни VLF, LF, LF/HF низкий – HF). В сочетании с достоверно высоким показателем вариабельности (SDNN) и повышенными надсегментарными влияниями это свидетельствовало о наличии выраженного вегетативного дисбаланса. Показатели пробы «30 : 15» также свидетельствовали, что у пациенток исходно имелась вагальная недостаточность. При проведении активной оропробы отмечалась недостаточная сегментарная симпатическая активность при сохранении высоких надсегментарных влияний, что свидетельствовало о недостаточности и истощении функциональных резервов (табл. 2).

Таким образом, комплексная клиничко-психофизиологическая оценка женщин в возрасте от 20 до 50 лет с астено-невротическими проявлениями

Таблица 2

Динамика показателей гемодинамики и вариабельности ритма сердца на фоне терапии у пациенток молодой возрастной подгруппы

Показатель	Пациентки (n = 47)				В норме	
	До лечения		После лечения		покой	орто
	покой	орто	покой	орто		
ЧСС, уд/мин	73 ± 9	86 ± 10↑	71 ± 8	89 ± 8↑	70 ± 8	87 ± 10↑
АД, мм рт. ст.	114/78 ± 11/8	115/87↑ ± 11/8	111/71 ± 10/10	112/82↑ ± 8/10*	115/77 ± 11/7	113/84↑ ± 8/7
SDNN, мс	57 ± 26**	51 ± 17**	60 ± 30**	39 ± 8↓*	46,4 ± 11	36 ± 9,3↓
TP, мс ²	2622 ± 3500**	1723 ± 1130	2245 ± 2213**	986 ± 443↓**	3974 ± 2332	2000 ± 1489↓
VLF, %	48**	40**	43**	47**	20	23
LF, %	35	49↑	32	43↑**	30	53↑
HF, %	17**	11↓**	25"	10↓	50	24↓
LFn, у. е	69 ± 13**	80 ± 11,5↑	59 ± 19*	82 ± 9↑	54 ± 17	70 ± 16,6↑
HF, у. е	31 ± 13**	20 ± 11,5↓	41 ± 19*	17 ± 9↓	46 ± 17	30 ± 16,6↓
LF/HF	2,9 ± 1,8**	6,1 ± 4,7**	2,7 ± 3,6**	5,8 ± 3,1**	0,7 ± 0,6	3,8 ± 3,9↑
КВТ «30 : 15»	1,18 ± 0,3**	1,3 ± 0,17*	> 1,35			

Примечание.

* Достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$);

** – достоверность различий от группы здоровых людей ($p < 0,05$);

↑/↓ – достоверность изменений в ортопробе от покоя ($p < 0,05$).

продемонстрировала снижение стрессоустойчивости и адаптационных возможностей пациенток на фоне дефицита магния. У больных имело место состояние неудовлетворительной адаптации, когда сниженные функциональные возможности организма не способны компенсировать изменения в результате предъявляемых нагрузок. Возможно, дальнейшее негативное стрессорное влияние привело бы к срыву адаптации как заключительному этапу патогенеза уже соматических заболеваний, начальными симптомами которых в настоящее время являлись клинические проявления магниевого дефицита в виде синдрома вегетативной дистонии.

Двухмесячная терапия препаратом Магне-В₆ в режиме насыщающей дозы (1 ампула 3 раза в сутки в течение 2 недель) с последующим переходом на поддерживающую терапию (в дозе: 1 ампула 2 раза в сутки) способствовала повышению содержания магния в организме (40 ± 6 мкг/г), а также редукции клинических проявлений его дефицита и снижению стрессодоступности (табл. 1 и 2). Уменьшилась частота предъявляемых жалоб. Болезненное напряжение перикраниальной и цервикальной мускулатуры наблюдалось только у 11% больных. На фоне приема препарата отмечалось достоверное уменьшение частоты парестезий, крампий и степени выраженности симптома Хвостека, а также выявлялось повышение резистентности при проведении провокационной гипервентиляции. Прием Магне-В₆ способствовал благоприятному влиянию на психическую сферу пациенток, при этом средний балл по шкале CGI снизился и составил $1,2 \pm 0,5$ баллов. Сопоставление степени выраженности психовегетативных расстройств до и после лечения выявило уменьшение вегетативных проявлений, снижение тревоги, улучшение самочувствия, повышение активности и качества жизни пациентов. Улучшение сна проявлялось в уменьшении частоты ночных пробуждений, сновидений, повышении качества ночного сна и утреннего пробуждения.

Несмотря на то, что прием Магне-В₆ не привел к полной нормализации физиологических показателей сердечно-сосудистой деятельности, препарат достоверно положительно влиял на некоторые спектральные и временные характеристики ритма сердца. На фоне терапии усиливались вагальные влияния в покое, в ортопробе направленность изменений была адекватной и соответствовала таковой у здоровых людей. Этот комплекс изменений следует рассматривать как хороший прогностический признак терапии данных больных.

Проведенное исследование позволило выявить связь между дефицитом магния, астеническими и другими клиническими проявлениями дезадаптации у пациенток с синдромом вегетативной дистонии невротического генеза и сделать следующие выводы:

- уровень магния и его дефицит в организме влияют на формирование клинико-физиологических проявлений дезадаптации;
- восполнение магниевых дефицита оказывает выраженный положительный эффект на состояние нервной и сердечно-сосудистой систем, которая, в свою очередь, является индикатором функциональных резервов организма;
- повышение содержания магния способствует восстановлению психовегетативных функций, повышению активности, снижению астении и улучшению качества жизни, что положительно отражается на жизнедеятельности всего организма;
- курсовой прием Магне-В₆, устраняя магниевый дефицит, приводит к редукции клинико-физиологических состояний, сопровождающихся снижением адаптационных способностей, способствует повышению стрессоустойчивости организма.

Таким образом, применение органических солей магния, способствующих улучшению клеточного метаболизма и энергообеспечения, приводит к восстановлению и повышению функциональных резервов организма, формирует физиологические условия для протекания процессов адекватной адаптации. Чем выше адаптационные возможности организма, тем меньше риск болезни, поскольку более надежна защита от нее.

Чтобы повысить стрессоустойчивость, нужно соблюдать следующие правила:

1. Спать столько часов, сколько требуется организму, но не менее 6 часов в сутки. Причем это должен быть непрерывный сон, иначе накапливается усталость и организм ослабевает. А когда нет сил, то даже самая незначительная проблема становится трудно решаемой.
2. Не забывать уделять время отдыху. Регулярная умеренная физическая активность позволяет повысить выносливость организма к воздействию различных стрессорных факторов.
3. Стараться правильно и регулярно питаться. Это позволит обеспечить должное поступление магния с пищей. Важно, чтобы в рационе было больше зеленых овощей и фруктов, круп, злаков, а также продуктов, содержащих в первую очередь витамин В₆, способствующий усвоению магния из пищи (его много в бананах, печенке с кожурой

картофеле, буром рисе, гречневой крупе). Следует также заменить поваренную соль морской. Другими словами, необходимо придерживаться принципов здорового питания.

В тех случаях, когда организм уже находится в состоянии стресса, к сожалению, одного пищевого источника магния будет недостаточно. В данных условиях необходимо в качестве лечения применять

препараты, специально разработанные для коррекции магниевого дефицита. В настоящее время в России существует только одна комбинация органических солей магния и витамина В₆ — это Магне-В₆. Данный препарат следует принимать не менее двух месяцев 1–2 раза в год для восполнения дефицита магния. Это позволит повысить адаптационные способности организма и стрессоустойчивость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М. с соавт. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: МИА, 1998; 752.
2. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С. Лечение гипервентиляционного синдрома препаратом Магне-В₆. Лечение нервных болезней 2003; 4(3 (11)): 20–2.
3. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С. «Магне-В₆ в лечении синдрома вегетативной дистонии». Лечение нервных болезней 2003; 4(2 (10)): 30–2.
4. Гистология: Учебник/ Афанасьев Ю.А. и др., 4-е изд. перераб. и доп. М.: Медицина, 1989; 672.
5. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. (Малая энциклопедия магния). М.: ИД Медпрактика-М, 2003; 44,134;
6. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: 2006; 223.
7. Громова О.А., Никонов А.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы. Неврология и психиатрия им. С.С.Корсакова 2002; 12: 45–9.
8. Коломиец В.В., Боброва Е.В. Физиологические механизмы регуляции метаболизма магния. Укр. кардіол. журн. 1998; 4: 54–8.
9. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 304.
10. Марри Р., Греннер Д., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2-х томах. Т. 2. Пер. с англ.: М.: Мир, 1993; 415.
11. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э. Новый селективный анксиолитик афобазол. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2005;105: 4: 35–40.
12. Патологическая физиология. Курс лекций; Учебное пособие. П.Ф.Литвицкий, Н.И.Лосев, В.А.Войнов и др.; Под ред. П.Ф.Литвицкого. М., 1995; 752.
13. Судаков К.В. с соавт. Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты. Волгоград: Комитет по печати и информации, 1997; 168.
14. Шварков С.Б., Акарачкова Е.С. Коррекция энергетического и электролитного баланса препаратами магния и пиридоксина при неврологических заболеваниях. Медицинская технология. М., 2006.
15. Школьникова М.А. и др. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. М.: ИД Медпрактика-М; 28.
16. Fehlinger R., Kemnitz C., Stephan A., et al. Clinical study of the effectiveness of pyroglutamic acid and magnesium in the treatment of patients with chronic tetanic syndrome. Curr Ther Res 1988; 43: 160–70.
17. Nadler J.L., Rude R.K. Disorders of magnesium metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24: 623–41.
18. Rude R.K. Magnesium metabolism and deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 377–95.
19. Zinbarg R.G., Barlow D.N., Leibovitz M., et al. The DSM-3 field criteria for mixed anxiety-depression. Am J Psychiatry 1994; 151: 1153–62.
20. Scharbach H. Anxiété et Magne-В₆. Vie Med 1988;17: 867–9.

СИНДРОМ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ И КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

РЕЗЮМЕ

Рассматриваются распространенность, клинические особенности, патогенез и этиология синдрома предменструального напряжения и климактерического синдрома. Также рассматривается вариант синдрома предменструального напряжения в рамках сезонных аффективных расстройств. Основной акцент делается на диагностических критериях и клинических особенностях заболеваний, в частности на состоянии психической сферы. Подчеркивается необходимость использования для коррекции этих синдромов комплекса нефармакологических и фармакологических лечебных подходов с применением психофармакологических средств из группы селективных серотонинергических антидепрессантов.

Ключевые слова: синдром предменструального напряжения, климактерический синдром, патогенез, этиология.

АБСТРАКТ

The article discusses prevalence, clinical features, pathogenesis and etiology of the premenstrual tension (PMT) and menopausal syndrome. Also discussed is PMT within the framework of seasonal affective disorders. The main focus is made on diagnostic criteria and clinical features of the disease, especially the state of psychic sphere. It stresses the necessity of using a set of non-pharmacological and pharmacological therapies for correction of these syndromes with the application of psychopharmacological drugs from the group of selective serotoninergic anti-depressants.

Key words: premenstrual tension, menopausal syndrome, pathogenesis, etiology, prevalence.

Т.Г.Вознесенская

Московская
медицинская академия
им. И.М.Сеченова



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Вознесенская

Татьяна Грациевна,

д.м.н., профессор,
главный научный
сотрудник отдела
неврологии и
клинической
нейрофизиологии
ВПО ММА
им. И.М.Сеченова
Росздрава

Адрес: 119991 Москва,
ул. Россолимо, д. 11

Синдром предменструального напряжения

Синдромом предменструального напряжения чаще встречается у женщин 30–40-летнего возраста. Плохое самочувствие, возникающее перед менструацией, испытывают почти все женщины, и только 10–15% сообщают, что перед менструацией чувствуют себя лучше. Значительное ухудшение самочувствия за неделю и более до менструации с появлением множества неприятных ощущений, с нарушением профессиональной деятельности и социальной активности возникает примерно у 10–27% женщин [1–3].

Предменструальный синдром можно охарактеризовать как совокупность соматических и психических расстройств, которые появляются за 2–14 дней до менструации (лютеиновая фаза цикла) и полностью исчезают сразу после ее начала. Легкие и умеренные по клинической выраженности формы заболевания с преобладанием соматических проявлений называют синдромом предменструального напряжения, а более клинически выраженные с преобладанием психической составляющей и существенным нарушением социального функционирования – предменструальным дисфорическим расстройством.

Для постановки диагноза синдрома предменструального напряжения пациентку необходимо наблюдать в течение не менее двух менструальных циклов подряд. Самым существенным для диагностики является цикличность заболевания с четкой связью всех патологических клинических проявлений с лютеиновой фазой цикла и их самопроизвольной редукцией после начала менструации. Важно, что в течение недели после очередной менструации все симптомы должны полностью отсутствовать.

Патогенез этого синдрома до сих пор недостаточно ясен. Имеются данные о наследственной предрасположенности, которая может проявиться развернутой клинической картиной под влиянием ряда факторов внешней среды. Основные из них: острый или хронический эмоциональный стресс, психические заболевания, предшествующие гинекологические заболевания, чрезмерное употребление кофе, курение, гиподинамия, повышенный вес, умственное и эмоциональное перенапряжение, соматические заболевания.

Из этого ряда следует особо выделить роль эмоционального стресса. Повышенная стрессодоступность женского организма — одна из важнейших причин как большей подверженности женщин депрессии, так и формирования синдрома предменструального напряжения, при котором депрессия является наиболее существенным клиническим симптомом [4, 5].

Основополагающая роль в генезе синдрома предменструального напряжения отводится нарушению уровней эстрогенов, прогестерона и серотонина. Серотонин и гонадные гормоны находятся в тесных реципрокных отношениях, при этом конкретные механизмы их взаимовлияния еще недостаточно изучены. Эстрогены обладают мощным модулирующим действием на метаболизм моноаминов и функции центральной нервной системы. Женские половые гормоны влияют на многие мозговые функции, включая настроение, моторный контроль, ощущение боли, когнитивные процессы и нейропротекцию [4–7]. Они во многом определяют особенности женского характера и специфику эмоционально-аффективных реакций. Клинические проявления синдрома предменструального напряжения связывают с недостаточностью серотонина в ЦНС, относительной гиперэстрогенией и нарушением соотношения эстрогенов и прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла.

Клиническая симптоматика синдрома предменструального напряжения очень многообразна и включает как неприятные соматические, так и психические проявления [1–3]. В каждом индивидуальном случае могут лидировать разные симптомы. Основные из них — сниженное настроение, повышенная постоянная раздражительность, быстрая утомляемость, усталость, недостаток энергии, сниженная работоспособность, агрессивность, враждебность, конфликтность, обидчивость, ощущение постоянного внутреннего напряжения, тревога. Характерны выраженные перепады настроения с приступами слезливости. Женщинам кажется, что их жизнь потеряла смысл, они чувствуют беспомощность и безнадежность. Наряду с этими симптомами практически всегда имеют место нарушения в мотивационной сфере. Прежде всего, это нарушения сна как в виде инсомнических, так и гиперсомнических расстройств. Это могут быть затрудненное засыпание, частые ночные пробуждения, ночные кошмары, ранние утренние пробуждения. Ночной сон не приносит ощущения отдыха и расслабления. Характерна дневная сонливость. Снижается половое влечение, женщины отказываются от сексуальных отношений, так как не испытывают удовольствия, бо-

лее того, после полового акта может усугубляться депрессивная симптоматика. Повышается аппетит, наблюдаются приступы неконтролируемого переедания с особой тягой к сладкой высокоуглеводной пище. Могут появляться необычные пищевые пристрастия. Не менее разнообразен и круг соматических и вегетативных жалоб. Прежде всего, это увеличение и нагрубание молочных желез, ощущение тяжести и боли внизу живота и в пояснице, одутловатость лица, пастозность голеней или более очевидные отеки, ощущение разбухания всего тела. Как правило, повышается вес тела. Повышение веса тела связано в основном с задержкой жидкости в организме, которая может наблюдаться не только в форме явных отеков, но и в виде скрытых полостных отеков. Характерны боли в мышцах, суставах, головные боли. Весьма часты несистемные головокружения, приливы, метеоризм, запоры, тахикардия, повышенная потливость.

В предменструальный период могут утяжеляться клинические проявления хронических соматических, психических или неврологических заболеваний. При этом их симптоматика не относится к проявлениям собственно синдрома предменструального напряжения. Примером может служить мигрень без ауры, среди форм которой выделяется истинная менструальная мигрень без ауры и мигрень без ауры, связанная с менструацией. При первой форме типичные приступы мигрени возникают исключительно в период за два дня до менструации и в первые три дня менструации. При второй форме приступы мигрени наблюдаются не только в периоды, связанные с менструацией, но и в другие дни менструального цикла. Наличие синдрома предменструального напряжения у пациентки с мигренью может утяжелять или учащать приступы мигрени, но при этом мигренозные атаки не относятся к проявлениям синдрома предменструального напряжения.

При легкой степени выраженности этого синдрома больные, как правило, не обращаются к врачу. Напротив, при тяжелой степени все женщины прибегают к врачебной помощи и вынуждены брать больничный лист.

Синдром предменструального напряжения может наблюдаться в рамках сезонных аффективных расстройств [1, 8]. Чаще всего сезонные аффективные расстройства наблюдается у женщин, их преобладание над мужчинами составляет 4 : 1. В развернутой клинической форме сезонные аффективные расстройства представлены в популяции у 6%, а в стертой и слабовыраженной — у 40%.

Клинически синдром сезонных аффективных расстройств появляется исключительно в темное

время года и самопроизвольно исчезает в светлое время года. Для него характерны легкая или средняя степень депрессии; гиперсомния с продолжительным, прерывистым сном, не приносящим отдыха, и дневной сонливостью; синдром предменструального напряжения; булимия с повышенной тягой к продуктам, богатым углеводами; повышение массы тела.

Среди этиологических факторов основную роль играет недостаточная освещенность в темное время года (обычно с конца октября по начало марта). В основе заболевания лежат нейромедиаторные и гормональные изменения, которые в значительной степени зависят от освещенности. При отсутствии достаточной освещенности в эпифизе вырабатывается избыточное количество мелатонина, одновременно с этим снижаются уровни гонадотропинов и серотонина. В патогенезе решающая роль отводится нарушению синтеза и обмена серотонина в ЦНС.

Климактерический синдром

Климактерический период — это естественное состояние женского организма, связанное с прекращением детородной функции. Климактерический период обычно наступает в возрасте около 50 лет. Как правило, у здоровой женщины с нормальной массой тела, которая не имеет к этому возрасту хронических заболеваний и чья психика достаточно устойчива, климактерический период может проходить незаметно и не приносить практически никаких неприятных субъективных ощущений.

Климактерический период принято разделять на три фазы: пременопауза, менопауза и постменопауза. Пременопауза характеризуется постепенным угасанием функций яичников и нерегулярными менструациями и может наблюдаться в течение 2–5 лет до прекращения менструаций. Менопауза характеризуется полным прекращением менструаций, остановкой овуляции, выраженными изменениями гормонального статуса женщины, в основном это значительное снижение женских половых гормонов и повышение гормонов гипофиза — гонадотропинов.

Патологическое протекание климакса или собственно климактерический синдром наблюдается у 75–80% женщин. При этом лишь 15% из них обращаются за медицинской помощью [9].

Климактерический синдром обычно формируется в период пременопаузы и менопаузы. Он наиболее характерен для женщин, пребывающих в состоянии хронического эмоционального стресса, имеющих особенности характера со склонностью к невротическим реакциям, ведущих неправильный образ жизни со злоупотреблением алкоголем и ни-

котином, неправильным режимом дня, сильными умственными и физическими перегрузками, страдающих хроническими заболеваниями и повышенным весом.

Проявления климактерического синдрома весьма многообразны. Основные из них: сниженный фон настроения, повышенная утомляемость, сниженная работоспособность, трудности переключения с одной деятельности на другую, сложности сосредоточения внимания, повышенные обидчивость, раздражительность, плохой контроль над любыми эмоциями, тревожность, мнительность, ранимость, чувствительность, слезливость, агрессия и враждебность. Среди всех перечисленных проявлений более всех выделяется депрессивный радикал. Он включает не только сниженный фон настроения, но и ощущение постоянной усталости и утомления, раздражительности и тревожности, нарушение ночного сна, ранние утренние пробуждения, изменения аппетита в сторону его увеличения или уменьшения, различные психалгии. Неблагополучие в психической сфере сочетается с вегетативными расстройствами: сердцебиением, колебаниями артериального давления, повышенной потливостью, особенно ночью, нехваткой воздуха, плохой переносимостью холода и жары, ознобами, дрожью. Вегетативные расстройства проявляются как в перманентной, так и в пароксизмальной форме, нередко принимая характер панических атак.

Наиболее типичное проявление патологически протекающего климакса это так называемые приливы. Их частота и выраженность прямо связаны со степенью психических расстройств. Чем грубее представлены нарушения в эмоционально-личностной сфере, тем чаще и тяжелее протекают приливы.

Ухудшают самочувствие женщины и соматические симптомы. Изменения мочевых путей и половых органов в виде атрофии и сухости слизистой влагалища, что может вызывать боли при половом акте; учащенное и болезненное мочеиспускание; недержание мочи при напряжении. Могут появляться боли в суставах и мышцах, сухость кожи, гирсутизм, атрофия молочных желез. Изменение гормонального статуса со значительным снижением эстрогенов приводит к развитию таких грозных соматических заболеваний, как остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. Женщину удручает и изменение ее внешнего вида: снижение тургора кожи, дряблость кожи, ухудшение состояния волос. Изменение внешнего вида является дополнительным и весьма сильным стрессором, который утяжеляет основные клинические проявления климактерического синдрома.

Лечение синдрома предменструального напряжения и климактерического синдрома

Лечение синдрома предменструального напряжения и климактерического синдрома — достаточно сложная задача и предполагает обязательное сочетание немедикаментозных и медикаментозных средств. Из первых необходимо уделить особое внимание формированию правильного режима дня и питания. Женщине следует избегать бессонных ночей и сменной ночной работы, не переутомляться физически и умственно. Необходимо уменьшить потребление высококалорийной пищи за счет снижения животных жиров и легкоусвояемых углеводов. Напротив, следует увеличить употребление рыбы, овощей и фруктов. Желательно полностью отказаться от крепкого кофе и алкоголя, бросить курить. Обязательно проведение курсов лечебной физкультуры, которая положительно действует на психическую сферу, укрепляет сердечно-сосудистую систему и является важной профилактикой остеопороза. Значительную роль в лечении играет психотерапия.

Фармакологическое лечение включает два типа препаратов: гормональную терапию и психотропные средства. Назначение гормональной терапии — прерогатива гинекологов-эндокринологов. Гормональная терапия, используемая при лечении, например, климактерических расстройств, нормализует настроение и уменьшает депрессивные симптомы у женщин [4, 5]. Однако ее часто бывает недостаточно для купирования всех многочисленных психических и психовегетативных симптомов. Для их эффективного лечения необходимо назначать психофармакологические

средства и сочетать их с курсами психотерапии.

Из психофармакологических препаратов наиболее эффективны для лечения синдрома предменструального напряжения и климактерического синдрома антидепрессанты с серотонинмиметическим эффектом: **селективные ингибиторы обратного захвата серотонина** — флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам и **селективные стимуляторы обратного захвата серотонина** — тианептин [1–3, 9]. Трициклические антидепрессанты оказались менее эффективны при лечении синдрома предменструального напряжения [10]. Серотонинергические антидепрессанты следует назначать в достаточных фармакологических дозах и на длительное время — не менее полугода. Они хорошо переносятся, не вызывают привыкания, имеют минимум побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

Основными видами лечения сезонных аффективных расстройств являются фототерапия или антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [1, 8]. Для фототерапии применяют яркий белый свет. Используются специальные лампы освещенностью от 2 500 до 10 000 тыс. люкс. Сеансы фототерапии проводятся в течение 30–60 мин ежедневно или через день в темное время года, в первую половину дня.

Все перечисленные виды лечения (гормонотерапия, психофармакологическое лечение, фототерапия и психотерапия) могут сочетаться друг с другом, варианты комплексного лечения зависят от выраженности и характера клинической симптоматики и подбираются индивидуально.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенская Т.Г. Нейроэндокринные синдромы и депрессия. Глава 6. В кн. — Депрессия в неврологической практике. А.М.Вейн, Т.Г.Вознесенская, В.Л.Голубев, Г.М.Дюкова. — 3-е изд. М.; МИА, 2007; 146–64.
2. Дюкова Г.М., Буячинская А.И. Терапия предменструального синдрома. Депрессия в неврологии VI.Тема номера. Депрессия у женщин. Изд. Servier: Митра-Пресс, 2000; 4–8.
3. Смудевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.; МИА, 2003; 157–62.
4. McEwen B.S. Basic neurobiology of ovarian steroids: In Dialogues in clinical neuroscience/ CNS Aspects of Reproductive Endocrinology 2002; 4–2:163–75.
5. McEwen B.S. Structural plasticity of the adult brain...|| in Dialogues in clinical neuroscience/ Neuroplasticity 2004; 6–2: 119–35.
6. Freeman E.W. Treatment of depression with menstrual cycle...-|| in Dialogues in clinical neuroscience/ CNS Aspects of Reproductive Endocrinology 2002; 4–2: 177–90.
7. Rubinow D.R., Schmidt P.J. Gonadal steroids, brain, and behavior: role of context|| in Dialogues in clinical neuroscience/ CNS Aspects of Reproductive Endocrinology 2002; 4–2: 123–47.
8. Левин Я.И., Артеменко А.Р. Фототерапия. М.: 1996, 80.
9. Тювина Н.А. Депрессивные состояния у женщин в период климактерия и их лечение. Депрессия в неврологии VI.Тема номера. Депрессия у женщин. Изд. Servier: Митра-Пресс, 2000; 8–10.
10. Shakesby A.C., et al. Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents/ J/ Neurosci 2002; 22: 3638–44.

НЕГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НИФЕДИПИНА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БЕРЕМЕННЫХ

РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертония у беременных ассоциируется с развитием гестоза, при котором эндотелиальная дисфункция, генерализованный периферический вазоспазм и повышенная коагуляция крови вызывают нарушение микроциркуляции в сосудах плаценты, печени, почек и головного мозга. Медикаментозная терапия должна быть направлена на предупреждение ишемического поражения жизненно важных органов матери, улучшить реологические показатели крови, препятствовать развитию тромбозов.

Применение антагониста кальция нифедипина, обладающего антигипертензивным эффектом за счет вазодилатирующего действия, является патогенетически обоснованным при гестозе. Обнаруженные дополнительные, негемодинамические свойства препарата положительно влияют на эндотелий, агрегацию тромбоцитов и пластичность эритроцитов позволяют рекомендовать нифедипин в качестве препарата первой линии при различных гипертензивных состояниях у беременных.

Ключевые слова: артериальная гипертония, беременные, реологические показатели крови, нифедипин.

АБСТРАКТ

Arterial hypertension in pregnant women is associated with the development of gestosis when the endothelial dysfunction, generalized peripheral vasospasm and increased blood coagulation cause violation of microcirculation in the vessels of placenta, liver, kidneys and brain. Drug therapy should prevent ischemic lesion of mother's vital organs, improve blood reological indicators, and hinder development of thrombosis.

Administration of Nifedipine being a calcium antagonist and having anti-hypertensive effect owing to the vasodilating action is pathogenetically justified in the case of gestosis. The extra nonhemodynamic properties of the drug to have a positive effect on endothelium, aggregation of thrombocytes and plasticity of erythrocytes make it possible to recommend Nifedipine as the first line drug for various hypertensive conditions in pregnant women.

Key words: arterial hypertension, pregnant women, blood reological indicators, Nifedipine.

Н.К.Рунихина¹,
М.П.Михайлузова¹,
Б.Я.Барт¹,
О.Н.Ткачева²

¹Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва;

²Московский государственный медико-стоматологический университет



ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Рунихина Надежда Константиновна,
к.м.н., доцент кафедры
поликлинической
терапии РГМУ

Адрес: 117437 Москва,
ул. Островитянова, 1

Введение

Гипертензивные состояния при беременности являются неоднородными по этиологии и патогенезу заболеваниями. Беременная женщина может страдать хронической артериальной гипертензией (АГ), либо гипертензия развивается впервые во время беременности и является проявлением гестоза. Нередко наблюдается сочетание этих заболеваний, когда у женщины с АГ, существующей до беременности после 20-й нед гестации присоединяются явления гестоза.

Клинические проявления гестоза определяются главным образом повышением тонуса сосудов с развитием АГ. Повышение сосудистой реактивности происходит с участием механизмов мобилизации внутриклеточного кальция. Отмеченное при гипертензии у беременных повышение концентрации внутриклеточного кальция активирует прессорные агенты, вызывает сокращение миоцитов сосудистой стенки и повышает общее периферическое сосудистое сопротивление [1].

Периферический вазоспазм при гестозе сопровождается нарушением эндотелиальной функции сосудов, изменениями в системе свертывания крови. В результате усиливается коагуляция и нарушается микроциркуляция в сосудах плаценты, печени, почек и головного мозга, развивается хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Данные патофизиологические реакции приводят к прогрессированию симптомов плацентарной недостаточности, задержки внутриматочного развития плода, способствуют ишемическим повреждениям жизненно важных органов матери, развитию тромбозов и антенатальной гибели плода [2–5].

Гестоз всегда представляет потенциальный риск для матери и плода. Нарастание симптомов в некоторых случаях происходит быстро в течение суток и даже часов вплоть до развития эклампсии. Очевидно, что в этих условиях фармакотерапия должна быть направлена на предотвращение

развития основных патологических процессов: вазоспазма, гипертензии, нарушений в системе гемостаза.

Оценку эффективности гипотензивной терапии следует проводить с учетом способности препаратов положительно влиять на патогенетические механизмы гестоза. Антагонисты кальция, гипотензивный эффект которых реализуется за счет периферической вазодилатации вследствие блокады медленных кальциевых каналов клеточных мембран миоцитов сосудистой стенки, можно считать патогенетически обоснованными при лечении гестоза. Подтверждением этому является многократно доказанное успешное применение при гипертензивных состояниях у беременных одного из наиболее часто используемых блокаторов кальциевых каналов нифедипина [2, 5–7].

Блокада кальциевых каналов клеточных мембран при использовании нифедипина, происходящая не только в миоцитах, но и в участвующих в обеспечении микроциркуляции тромбоцитах, эритроцитах, эндотелиальных клетках, нуждается в исследовании и оценке. Анализ опубликованных в последние годы работ, посвященных изучению влияния нифедипина при беременности на гемостаз, реологические свойства крови и эндотелий, представлен в данной статье.

Основные данные о негемодинамическом действии нифедипина при АГ у мужчин и небеременных женщин

Негемодинамические эффекты дигидропиридинового антагониста кальция нифедипина при различных сердечно-сосудистых заболеваниях у мужчин и небеременных женщин описаны в ряде отечественных и зарубежных работ.

Известно, что антагонисты кальция влияют на функцию эндотелия и взаимодействие между эндотелием и клетками крови посредством различных механизмов. Прежде всего, они вызывают вазодилатацию у больных с АГ, что улучшает показатели кровотока и снижает вероятность адгезии клеток. Антагонисты кальция предупреждают увеличение проницаемости интимы сосудов в ответ на ишемию и ускоряют регенерацию эндотелиальных клеток. Антагонисты кальция способствуют увеличению выделения оксида азота сосудистой стенкой, который препятствует адгезии и агрегации клеток крови, а также миграции и пролиферации клеточных элементов сосудистой стенки. Этот эффект усиливается за счет снижения экспрессии адгезивных молекул.

Нифедипин обладает антиагрегантными свойствами [8, 9], подавляет тромбоцитарный фактор роста, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток артерий, снижает поглощение клетками липопротеидов низкой плотности, влияет на эстерификацию холестерина, формирование соединительной ткани, изменения конфигурации эластина [10].

Свертывающаяся система крови при беременности и влияние нифедипина на тромбоциты и их свойства при АГ у беременных

При физиологической беременности свертывающаяся система крови изменяется в сторону повышения активности всех звеньев гемостаза — увеличивается образование фибриногена и других факторов свертывания, количество растворимых мономеров фибрина. Одновременно происходит увеличение продуктов деградации фибриногена/фибрина, что свидетельствует об активации системы фибринолиза, уменьшаются содержание и активность антитромбина III [11].

Во время беременности уменьшается количество тромбоцитов, достигая минимума к 30-й неделе гестации в связи с гемодилюцией и повышенным их разрушением [1]. Снижение количества тромбоцитов сопровождается повышением их функциональной активности, т.е. способности к адгезии и агрегации. Средний объем тромбоцитов увеличивается, а продолжительность их жизни уменьшается [12].

При гестационной АГ способность тромбоцитов к адгезии увеличивается еще в большей степени и сопровождается повышением β -тромбоглобулина плазмы [2].

При преэклампсии наблюдается дисбаланс маточно-плацентарного фибринолитического контроля в результате повышенной продукции ингибитора активации плазминогена и нарушения взаимодействия с активаторами плазминогена, что и способствует повышению депозиции фибрина в маточных сосудах и снижению маточно-плацентарного кровотока. Снижение перфузии плаценты поддерживает порочный круг эндотелиальных нарушений, увеличивает степень выраженности вазоконстрикции и, как следствие, компенсаторного повышения системного АД [4].

Лечение нифедипином в течение 7 дней в дозе 40 мг в сутки у женщин с преэклампсией на 30–32-й неделе гестации сопровождается достоверным повышением количества тромбоцитов [1].

Показано, что у женщин с гестационной АГ адреналин- и аденозиндифосфат-индуцированная

адгезия тромбоцитов ниже, чем при беременности, протекающей с нормальным АД, и сопоставима с уровнем небеременных женщин. Коллаген-индуцированная адгезия тромбоцитов при гестационной АГ ниже, чем в обеих контрольных группах. Различий в выработке тромбоксана A_2 (TrA_2) во время спонтанного свертывания при нормальном количестве тромбоцитов плазмы у женщин с гестационной АГ не было выявлено. Вместе с тем при гестационной АГ выработка TrA_2 была низкой при агрегации, индуцированной малой концентрацией коллагена, но при более высоких концентрациях коллагена исчезало различие между группами [13].

Использование нифедипина (10 мг 3 р/сут) при сохраненном уровне тромбоцитов в плазме при гестационной АГ не изменяло показатели адгезии и выработку TrA_2 в условиях воздействия этими тремя стимулами. В то же время отмечалось уменьшение синтеза TrA_2 в течение спонтанного свертывания. Фармакологическая концентрация нифедипина *in vitro* снижала адгезию и выработку TrA_2 [13].

Таким образом, нифедипин уменьшает синтез TrA_2 при спонтанном свертывании. Уменьшенная стимулируемая адреналином, аденозиндифосфатом и коллагеном агрегация тромбоцитов *in vivo* может отражать непрерывную активацию и десенсibilизацию клеток в естественных условиях у гипертензивных беременных [13].

Однако изменения в гемостазе под влиянием нифедипина при беременности имеют неоднозначные последствия. X.Yang, et al. [14] предупреждают, что при родах, в случаях предшествующего использования нифедипина в связи с гестационной АГ, наблюдается увеличение количества послеродовой потери крови.

Влияние нифедипина на агрегацию и пластичность эритроцитов при беременности

При физиологической беременности агрегация эритроцитов снижается, достигая минимума в III триместре [15].

При осложненном течении беременности повышенная агрегация эритроцитов приводит к увеличению вязкости крови, ухудшению перфузии почечных сосудов матери, что может являться причиной протеинурии, обнаруживаемой даже при отсутствии четких структурных изменений почек. У женщин с тяжелой преэклампсией выявлено достоверное увеличение уровня гематокрита, гемоглобина, агрегации эритроцитов с одновременным снижением их подвижности, повышение среднего клеточного объема эритроцитов и активизация протромботическо-

го фактора VIII. Отмечено уменьшение пластичности эритроцитов. Показатели вязкости плазмы, лейкоцитов, ретикулоцитов у нормотензивных беременных и у женщин с преэклампсией достоверно не отличались [16, 17]. Повреждение клеточных мембран эритроцитов приводит к накоплению Ca^{2+} внутри клетки с развитием структурных изменений и повышением агрегации [15].

В работах A.L.Tranquilli, et al. [15] оценивалась агрегация эритроцитов, фибриноген и гематокрит в образцах периферической крови у 20 беременных женщин с преэклампсией на 32–34-й нед гестации. Беременные с нормальными цифрами АД на тех же сроках гестации составили группу контроля. В качестве гипотензивной терапии одна половина пациенток получала лабеталол, другая – нифедипин 40 мг/сут. У всех женщин удалось установить контроль уровня АД в течение первых трех дней лечения, т.е. диастолическое АД снизилось до 90 мм рт. ст. и ниже. Было выявлено достоверное повышение агрегации эритроцитов у беременных с преэклампсией. Лечение в обеих группах уменьшало показатели агрегации, однако максимальное уменьшение наблюдалось у беременных с преэклампсией при использовании нифедипина. Показатели агрегации эритроцитов в этой группе достигали значений, характерных для беременных с нормальным АД [1, 15].

Изменчивость эритроцитов, способность их к деформации или пластичность являются одним из факторов, определяющих микроциркуляцию. Этот показатель B.Schauf, et al. [18] исследовали с помощью лазерного диффрактоскопа в трех группах: у женщин с преэклампсией, с признаками задержки внутриутробного развития плода, а также у здоровых женщин. Пластичность эритроцитов была одинаковой у женщин вне беременности и в первой ее половине, на 30-й нед беременности этот показатель незначительно уменьшался, но через пять дней после родов происходило его восстановление до исходных показателей. У женщин с признаками задержки внутриутробного развития плода и с преэклампсией пластичность эритроцитов во всех точках наблюдения в период беременности была достоверно сниженной. Однако через пять дней после родов способность эритроцитов к деформации восстанавливалась и соответствовала показателям здоровых небеременных женщин.

B.Schauf, et al. [19] провели сравнительное изучение влияния на способность эритроцитов к деформации нифедипина и сульфата магния, который применяется в качестве токолитического средства для предупреждения преждевременных родов у женщин с нормальным АД и увеличивает плас-

тичность эритроцитов даже при исходно нормальных ее величинах. Показано, что в исследованиях *in vitro* сульфат магния и нифедипин одинаково повышали пластичность эритроцитов при преэклампсии. По мнению авторов, способность сульфата магния и нифедипина, обладающих токолитическим эффектом, улучшать микроциркуляцию у женщин с преэклампсией, является дополнительным терапевтическим преимуществом этих препаратов. Нифедипин также осуществляет эффективный контроль уровня АД [19].

Заключение

Лечение АГ у беременных ограничено возможностью использования немногих проверенных предыдущей медицинской практикой и доказавших относительную безопасность для матери и плода гипотензивных препаратов. Рекомендованный список включает лишь метилдопу, β -блокаторы, антагонисты кальция, α - β -блокатор лабеталол, а также некоторые вазодилататоры миотропного действия. В группе антагонистов кальция нифедипин занимает лидирующее положение по частоте использования. С точки зрения безопасности для матери и плода, нифедипин, как и многие другие гипотензивные средства, рекомендованные к использованию при беременности, относится по существующей в США классификации лекарственных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA-Food and Drug Administration) к классу «С», т.е. к препаратам, которые могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода [5]. Успешное использование нифедипина при различных гипертензивных состояниях во время беременности, преимущественно во второй ее половине, описано в ряде опубликованных работ [2, 5]. Опыт применения нифедипина при беременности подтвердил способность препарата эффективно снижать АД при кризовом его повышении, а также обеспечивать длительный, адекватный контроль при АГ [20, 21]. В условиях гестоза/преэклампсии гипо-

тензивные свойства нифедипина сохраняются [7]. Нифедипин также является эффективным и безопасным препаратом при его использовании в качестве токолитика в тех случаях, когда необходимо пролонгировать беременность при угрозе ее досрочного прерывания [6, 22, 23]. Это способствует снижению частоты использования интенсивной терапии у новорожденных и ассоциируется с уменьшением частоты развития респираторного дистресс-синдрома [24].

В России наиболее широко применяемым в акушерской практике является препарат нифедипин, представленный тремя формами Коринфар 10 мг и Коринфар ретард 20 мг и Коринфар УНО 40 мг. К настоящему моменту накоплен достаточный опыт по успешному использованию как короткодействующего Коринфара 10 мг в качестве средства фармакотерапии тяжелой АГ, гипертонических кризов у беременных, так и его лекарственной формы с замедленным высвобождением (ретард) для продолжительной терапии АГ в период гестации [2, 3, 25]. Применение пролонгированной формы нифедипина 40 мг (Коринфар УНО) с модифицированным высвобождением представляется наиболее предпочтительным. При однократном в течение суток приеме препарата достигается медленное равномерное поступление активного вещества в кровеносное русло, что позволяет исключить значимые колебания показателей гемодинамики, обеспечить стабильность действия препарата на сосудистую стенку и клетки крови.

Положительное влияние нифедипина на агрегацию тромбоцитов, эритроцитов и эндотелий при АГ в период беременности является существенным дополнительным терапевтическим свойством препарата. Способность нифедипина в условиях гестоза эффективно и безопасно понижать АД, улучшать реологические показатели крови и микроциркуляцию, препятствовать тем самым развитию ишемии тканей и органов позволяет рекомендовать это лекарственное средство в качестве препарата первой линии при гипертензивных состояниях у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Calcium antagonists in the treatment of hypertension in pregnancy. Eds. A.Tranguilli, C.Romanini. Pantheon Publishing Group, 1999.
2. Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Артериальная гипертония беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению. Российский кардиологический журнал 2003; 6: 59–65.
3. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы. М., 2004; 244.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии. Русский медицинский журнал 2006; Специальный выпуск: 2–10.

5. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертонии у беременных. М.: ПАГРИ, 2006; 140.
6. Papatsonis D., Lok C., Bos J., et al. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97(2): 122–40.
7. Vermillion S.T., Scardo J.A., Newman R.B., Chauhan S.P. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4): 858–61.
8. Haller H. Endothelial function. General considerations. *Drugs* 1997; 53(1): 1–10.
9. Rostagno S., Ablate R., Gensini G., et al. In vitro effects of two novel calcium antagonists (nitrendipine and nisoldipine) on intraplatelet calcium redistribution, platelet aggregation and thromboxane A2 formation. Comparison with diltiazem, nifedipine and verapamil. *Thromb Res* 1991; 63(4): 457–62.
10. Кулешов Э.В. Антагонисты кальция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: Результаты научных исследований и практическое применение. СПб. – Невский Диалект; БХВ-Петербург, 2006; 93.
11. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных М.: Триада-Х, 1999; 816.
12. Fay R.A., Bromham D.R., Brooks J.A., et al. Platelets and uric acid in the prediction of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152(8): 1038–9.
13. Manninen A. Nifedipine reduces thromboxan A2 production by platelets without changing aggregation in hypertensive pregnancy. *Pharmacol Toxicol* 1996; 78(6): 387–91.
14. Yang X., Liu Y. The effect of Nifedipene on postpartum blood loss in patients with pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000; 35(3): 151–2.
15. Tranquilli A.L., Garzetti G.G., De Tommaso G., et al. Nifedipin treatment in pre-eclampsia reverts the increased erythrocyte aggregation to normal. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 942–5.
16. Heilmann L., Rath W., Pollow K. Hemorheological changes in women with severe preeclampsia. *Clin Hemoreol Microcirc* 2004; 31(1): 49–58.
17. Pepple D., Hardeman M., Mulligs A., et al. Erythrocyte deformability and erythrocyte aggregation in preeclampsia. *Clin Hemoreol Microcirc* 2001; 24(1): 43–8.
18. Schauf B., Lang U., Stute P., et al. Reduced red blood cell deformability, an indicator for high fetal or maternal risk, is found in preeclampsia and IUGR. *Hypertens Preg* 2002; 21(2): 147–60.
19. Schauf B., Becker S., Abele H., et al. Effect of magnesium on red blood cell deformability in pregnancy. *Hypertens Preg* 2005; 24(1): 17–27.
20. Caruso A., Ferrazzani S., De Carolis S., et al. The use of nifedipin as first-line hypotensive therapy in gestational hypertension. *Minerva Ginecol* 1994; 46(5): 279–84.
21. Scardo J.A., Vermillion S.T., Hogg B.B., Newman R.B. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(2): 336–8.
22. King J.F., Flenady V., Papatsonis D., Dekker G., Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust N-Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43(3): 192–8.
23. Carr D.B., Clarc A.L., Kernek K., Spinnato J.A. Maintenance oral nifedipine for preterm labor: randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4): 822–7.
24. Benedetto C., Zonca M., Giarola M., et al. 24-hour blood pressure monitoring to evaluate the effects of nifedipine in pre-eclampsia and in chronic hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(6): 682–8.
25. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных. М.: Триада-Х, 2002; 232.

Информационное письмо

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 – *2 500 рублей*, одноместный номер – *1 800 рублей*, место в двухместном номере – *1 000 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>**