

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, д.м.н., проф.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Ф.Т. Агеев, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Ю.Б. Белоусов, член-корреспондент РАМН, проф.
В.Ю. Богачев, д.м.н., проф.
Т.Г. Вознесенская, д.м.н., проф.
И.И. Дедов, академик РАМН, проф.
Т.Ю. Демидова, к.м.н., доцент
О.А. Кисляк, д.м.н., проф.
С.С. Родионова, д.м.н., проф.
Р.И. Стрюк, д.м.н., проф.
З.А. Суслина, академик РАМН, проф.
А.Л. Тихомиров, д.м.н., проф.
О.Н. Ткачева, д.м.н., проф.
Е.В. Уварова, д.м.н., проф.
О.В. Шарапова, д.м.н., проф.
С.А. Шальнова, д.м.н., проф.
М.В. Шестакова, д.м.н., проф.
И.Е. Чазова, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
О.Л. Барбараш (Кемерово)
Ю.Н. Беленков (Москва)
С.А. Болдуева (Санкт-Петербург)
Э.Г. Волкова (Челябинск)
Е.В. Казакевич (Архангельск)
В.А. Кузнецов (Тюмень)
А.Д. Куимов (Новосибирск)
Н.П. Лямина (Саратов)
Р.Г. Оганов (Москва)
Л.Т. Пименов (Ижевск)
В.В. Скибицкий (Краснодар)
С.Н. 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, PhD, prof.

DEPUTY EDITOR
F.T. Ageev, PhD, prof.

EDITORIAL BOARD
Yu.B. Belousov, RAMS corresponding member, prof.
V.Yu. Bogachev, PhD, prof.
T.G. Voznesenskaya, PhD, prof.
I.I. Dedov, RAMS academician, prof.
T.Yu. Demidova, PhD, associate prof.
O.A. Kislyak, PhD, prof.
S.S. Rodionova, PhD, prof.
R.I. Stryuk, PhD, prof.
Z.A. Suslina, RAMS academician, prof.
A.L. Tikhomirov, PhD, prof.
O.N. Tkacheva, PhD, prof.
E.V. Uvarova, PhD, prof.
O.V. Sharapova, PhD, prof.
S.A. Shal'nova, PhD, prof.
M.V. Shestakova, PhD, prof.
I.E. Chazova, PhD, prof.

EDITORIAL COUNCIL
O.L. Barbarash (Kemerovo)
Yu.N. Belenkov (Moscow)
S.A. Boldueva (St.-Petersburg)
E.G. Volkova (Chelyabinsk)
E.V. Kazakevich (Arkhangelsk)
V.A. Kuznetsov (Tyumen)
A.D. Kuimov (Novosibirsk)
N.P. Lyamina (Saratov)
R.G. Oganov (Moscow)
L.T. Pimenov (Izhevsk)
V.V. Skibitsky (Krasnodar)
S.N. Tereshenko (Moscow)
E.V. Shlyahoto (St.-Petersburg)

Research Editor
R.T. Saygitov

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- О.А.Кисляк, А.В.Стародубова, Ф.М.Хаутиева, М.Н.Агафонова, А.А.Копелев, А.М.Левинзон*
Влияние триметазидина МВ на вариабельность сердечного ритма у женщин с избыточной массой тела и ИБС..... 5

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Н.К.Рунихина, О.Н.Ткачева*
Возможности антагониста кальция амлодипина в современной кардиологии..... 12
- О.М.Драпкина, О.Н.Корнеева*
Антагонисты рецепторов к ангиотензину II в лечении метаболического синдрома..... 20

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- М.Г.Бубнова, Р.Т.Сайгитов*
Лечение больных артериальной гипертонией: от общих принципов к конкретному пациенту..... 25

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- М.Г.Глезер*
Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Найден ли правильный путь?..... 36

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- А.О.Конради*
Определение микроальбуминурии у больных с артериальной гипертензией. Зачем, кому, когда и как?..... 44

АНОНС

- Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин.....** 51

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

- O.A.Kislyak, A.V.Starodubova, F.M.Khautiyeva, M.N.Agafonova, A.A.Kopelev, A.M.Levinzon*
Influence of trimetazidine MB on variability of heart rate in women with overweight and coronary heart disease..... 5

REVIEWS

- N.K.Runikhina, O.N.Tkachyova*
Opportunities of calcium blocker amlodipine in modern cardiology..... 12
- O.M.Drapkina, O.N.Korneyeva*
Angiotensin II receptors blockers in treatment of metabolic syndrome..... 20

DOCTOR'S GUIDE

- M.G.Bubnova, R.T.Sayginov*
Treatment of arterial hypertension: from principles to the patient..... 25

OPINION FOR THEME

- M.G.Glezer*
Initial prophylaxis of cardiovascular diseases in women. Is there a right way?..... 36

CLINICAL CASE

- A.O.Konradi*
Microalbuminuria test in hypertensive patient. Why, whom, when and how?..... 44

ANNOUNCEMENT

- Recommendations on decrease of common risk of diseases and complications development in women.....** 51

ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА МВ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ИБС

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что имеется достоверная связь между состоянием вегетативной нервной регуляции и смертностью от сердечно-сосудистых причин, особенно у пациентов с сахарным диабетом, избыточной массой тела и ожирением. Целью настоящего исследования явилось изучение variability сердечного ритма (ВСР) у женщин в постменопаузальном периоде с ИБС и избыточной массой тела или ожирением с анализом влияния на показатели ВСР триметазидина МВ. Установлено, что у пациенток в постменопаузальном периоде ВСР тем ниже, чем больше масса тела. У женщин с избыточной массой тела или ожирением в постменопаузальном периоде при наличии ИБС, особенно после перенесенного острого инфаркта миокарда, назначение триметазидина МВ положительно влияет на состояние вегетативной нервной системы и приводит к существенному повышению показателей ВСР, прежде всего тех, которые отражают состояние парасимпатической нервной системы.

Ключевые слова: женщины, variability сердечного ритма, острый инфаркт миокарда, ожирение, избыточная масса тела, триметазидин МВ.

Recent trials show that there is a significant correlation between vegetative system regulation and cardiovascular mortality, especially in patients with diabetes mellitus, overweight and obesity. The objective of present study is evaluation of heart rate variability (HRV) in women in postmenopausal period with coronary heart disease (CHD) and overweight or obesity, and analysis of trimetazidine MB influence on HRV. It was proved that postmenopausal patient has as lower HRV, as body weight is higher. Postmenopausal women with overweight or obesity and CHD, especially after myocardial infarction, showed beneficial effect of trimetazidine MR on state of vegetative nervous system. Administration of trimetazidine MB in such patients leads improvement of HRV, especially in part, reflecting the state of parasympathetic nervous system.

Key words: women, heart rate variability, acute myocardial infarction, obesity, overweight, trimetazidine MB.

О.А.Кисляк¹,
А.В.Стародубова¹,
Ф.М.Хаутиева¹,
М.Н.Агафонова¹,
А.А.Копелев¹,
А.М.Левинзон²

¹ Российский
государственный
медицинский
университет, Москва;

² Городская
клиническая больница
№ 79, Москвы

 **Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

Кисляк
Оксана Андреевна,
д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой
госпитальной терапии
Московского
факультета РГМУ

Адрес: 115487 Москва,
ул. Академика
Миллионщикова, д.1

Сердечно-сосудистые заболевания, среди которых ведущую роль играет инфаркт миокарда (ИМ), являются одной из основных причин смертности населения. По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость ИМ в России продолжает расти как среди мужчин, так и женщин.

Мнение о том, что проблема ИМ не столь актуальна для женщин, рассеяли данные о все возрастающей смертности женщин от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В молодом и среднем возрасте сердечно-сосудистые заболевания возникают у женщин реже, чем у мужчин. Однако частота выявления сердечно-сосудистой патологии у женщин значительно возрастает после наступления менопаузы. У современной женщины в возрасте 50 лет шансы развития в дальнейшем ишемической болезни сердца (ИБС) составляют 46%, смерти от ИБС – 31%.

Известно, что эстрогены оказывают протекторное действие, замедляя процессы атерогенеза и снижая, таким образом, риск развития ИБС, в том числе и ИМ. Это действие реализуется через влияние эстрогенов на метаболизм некоторых фракций липидов, прямое влияние на обменные процессы в стенке сосудов через рецепторы к эстрогенам, вазоактивные пептиды, синтез простагландинов и простаглицлинов, метаболизм в соединительной ткани сосудов, не прямое влияние на артериальное давление посредством снижения тонуса сосудов и влияния на углеводный обмен. В постменопаузальном периоде возникают повышение уровней гонадотропинов и постепенное снижение эстрогенов, что, безусловно, ведет к отрицательным последствиям, поражению органов-мишеней и возникновению сердечно-сосудистых заболеваний.

В нескольких исследованиях были обнаружены гендерные различия в течении ИБС. Так, у женщин чаще, чем у мужчин, отмечаются боли в покое,

после эмоционального стресса, а у мужчин – типичные загрудинные боли, провоцирующим фактором которых является физическая нагрузка. Было также показано, что женщины менее информированы по сравнению с мужчинами о возможности развития ИМ, чаще после длительного болевого приступа обращаются в поликлинику, тогда как мужчины чаще прибегают к вызову бригады скорой помощи. Ранее проведенные исследования установили, что у мужчин чаще развивается крупноочаговый ИМ (65%), тогда как у женщин крупноочаговый ИМ диагностируется лишь в 35% случаев [2].

В исследовании GUSTO-I было обнаружено, что у женщин смертность после острого ИМ в любом возрасте выше, чем у мужчин. Анализ частоты летальных исходов, регистрируемых в последние годы, также показал, что смертность у женщин с коронарной болезнью выше аналогичного показателя у мужчин. Во многом это обусловлено тем, что абсолютное количество пожилых женщин (старше 70 лет) превалирует над абсолютным количеством пожилых мужчин. Кроме того, у женщин чаще, чем у мужчин, отмечаются повторные ИМ (35% против 29%), особенно в первый год после перенесенного ИМ [3].

Известно также, что женщины с ИБС чаще, чем мужчины, страдают артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД). В исследовании Nurses Health Study было показано, что у женщин с СД общий риск сердечно-сосудистой смертности в 6,3 раза выше, чем у женщин без СД. Выраженное влияние СД на сердечно-сосудистые исходы у женщин связано со многими причинами, в том числе и с тем, что диабет обычно ассоциирован у женщин с другими факторами риска, такими как ожирение, АГ, низкий уровень липопротеинов высокой плотности и высокий уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. В то время как основными факторами риска у женщин с ИМ моложе 45 лет считаются курение и семейный анамнез, у женщин старше 55 лет важным фактором риска становятся избыточная масса тела и ожирение [4].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что имеется достоверная связь между состоянием вегетативной нервной регуляции и смертностью от сердечно-сосудистых причин, особенно это касается случаев внезапной смерти. Для оценки вегетативной нервной регуляции используется метод изучения вариабельности сердечного ритма (ВСР), который позволяет оценить влияние на синусовый узел сердца различных отделов вегетативной нервной системы – симпатического и парасимпатического. Изучение основных характерис-

тик ВСР дает возможность оценить как общий тонус вегетативной нервной системы, так и тонус ее отдельных компонентов. Показатели ВСР в кардиологии используются для прогнозирования общей смертности и внезапной смерти. Изучение ВСР проводится у пациентов с ИБС, ИМ, хронической сердечной недостаточностью, АГ, СД и другими состояниями [5].

Как у больных с СД, так и при повышении уровня глюкозы натощак ВСР снижена. В крупномасштабном популяционном исследовании ARIC анализировались 2-минутные записи ЭКГ у больных СД. Оказалось, что сниженная ВСР ассоциирована с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [6]. По данным мета-анализа ряда исследований, установлено, что имеется корреляция между наличием сердечно-сосудистой нейропатии и повышением сердечно-сосудистой смертности у больных с диабетом и другими метаболическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе избыточной массой тела и ожирением.

Несмотря на то, что изучение ВСР проводили при различных заболеваниях и патологических состояниях, в настоящее время консенсус в отношении практического применения ВСР достигнут в двух направлениях: предсказание риска коронарной смерти или аритмических событий после перенесенного ИМ и оценка тяжести автономной нейропатии у больных с СД [7]. Сформулированы практические рекомендации по оценке риска постинфарктных больных:

- снижение показателей ВСР является независимым предиктором смертности и аритмических событий;
- оптимальный срок для оценки ВСР составляет приблизительно одну неделю после развития ИМ;
- анализ ВСР в коротких временных интервалах пригоден для скринингового обследования, в то время как для более точного предсказания следует использовать 24-часовые записи;
- группа высокого риска может быть определена по SDNN (< 50 мс) и триангулярному индексу (< 15);
- комбинация нескольких неинвазивных показателей обеспечивает почти 50% точность положительного предсказания в отношении сердечной смерти и аритмических событий, что позволяет выделить группу больных повышенного риска, которые становятся кандидатами для профилактической терапии.

Настоящее исследование было предпринято для того, чтобы оценить состояние ВСР у женщин

в постменопаузальном периоде с ИБС и избыточной массой тела или ожирением и определить возможность использования триметазида МВ у этой категории пациенток для влияния на ВСР.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе исследования ВСР оценивалась у 79 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте от 47 до 58 лет. В эту группу не включались женщины с СД, ИБС, ИМ или инсультом в анамнезе, с тяжелой сопутствующей патологией. Среди обследованных было 16 больных с нормальной массой тела (индекс массы тела – ИМТ, 18,5–24,9 кг/м²), 28 – с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²), 35 – с ожирением (ИМТ \geq 30 кг/м²).

На втором этапе исследования ВСР определялась у 10 женщин в постменопаузальном периоде с избыточной массой тела или ожирением и ИБС (четыре женщины, перенесшие ИМ не ранее, чем за один год до проведенного обследования, и шесть женщин со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса). Контрольную группу составили 10 женщин с избыточной массой тела или ожирением без ИБС. Все 20 пациенток в течение 12 недель получали триметазидин модифицированного высвобождения (Предуктал МВ, «Сервье», Франция) в дозе 70 мг в сутки, после чего вновь проводилось исследование ВСР.

На третьем этапе исследования для оценки влияния триметазида МВ в составе комплексной терапии на ВСР у женщин с избыточной массой тела или ожирением при остром ИМ в программу были включены 20 женщин в постменопаузальном периоде, у которых клинико-лабораторными и ЭКГ исследованиями был диагностирован острый ИМ. На 15-е сутки после перенесенного ИМ был проведен временной анализ ВСР за сутки. После этого больным дополнительно к базисной терапии был назначен триметазидин МВ в дозе 70 мг в сутки на срок 12 недель с последующей оценкой ВСР. Препараты базисной терапии при проведении первого и повторного анализов ВСР не различались.

Оценка ВСР проводилась с помощью мониторинга ЭКГ с использованием аппаратов DELMAR Avionics и Schiller MT-200 на протяжении 24 часов. Анализ ЭКГ осуществлялся по 1–3 модифицированным грудным отведениям (СМ-1, СМ-2, СМ-5). Непрерывная запись ЭКГ обрабатывалась автоматически и была дополнена врачебным просмотром. Анализировались ЧСС, наличие нарушений ритма и проводимости, а также диспози-

ций сегмента ST. Кроме того, оценивались следующие показатели суточной ВСР:

- SDNN – стандартное отклонение величин интервалов NN за весь рассматриваемый период;
- SDANN – стандартное отклонение величин усредненных интервалов NN, полученных за все 5-минутные участки, на которые поделен период регистрации;
- SDNN index – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделен период наблюдения;
- pNN50% – процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов NN;
- RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN;
- TI – триангулярный индекс.

Показатели ВСР считались достоверными при наличии не менее 90% нормальных (синусовых) RR интервалов. За нормальные показатели ВСР принимали данные J.T.Bigger и соавт. по временным характеристикам ритмограммы для здоровых лиц: SDNN – 141 ± 38 мс, SDANN – 127 ± 35 ; SDNN index – 54 ± 15 ; RMSSD – 27 ± 12 мс; pNN50% – 9 ± 7 ; TI – 37 ± 15 .

Статистический анализ выполнен с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Для сравнения двух независимых групп признаков использовался непараметрический метод Манна–Уитни, для сравнения трех групп – непараметрические методы сравнения (критерий Краскелла–Уоллиса, критерий Дана). Для сравнения двух зависимых групп признаков использовался критерий Вилкоксона. В ряде случаев при множественном сравнении вводили поправку Боноферони (для трех групп уровень значимости при каждом сравнении должен быть менее 0,017). В остальных случаях статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего нами было установлено, что на ВСР у женщин в постменопаузе, безусловно, влияет показатель ИМТ. Оказалось, что в группе с нормальной массой тела некоторые показатели ВСР были выше, чем у пациенток с избыточной массой тела и ожирением (табл. 1). В частности, у пациенток с нормальной массой тела отмечались более высокие значения SDNN и SDANN (по сравнению со средним значением показателей в группе паци-

Показатели ВСР у женщин в постменопаузальном периоде с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Показатели	Нормальная масса тела, <i>n</i> = 16	Избыточная масса тела, <i>n</i> = 28	Ожирение, <i>n</i> = 35	Всего, <i>n</i> = 79
SDNN, мс*	154 ± 33	137 ± 28	126 ± 31	134 ± 32
SDANN, мс*	145 ± 33	124 ± 27	113 ± 29	122 ± 31
RMSSD, мс	25 ± 6	28 ± 8	26 ± 11	26 ± 9
TI	40 ± 9	40 ± 8	35,8 ± 10	38 ± 10
SDNN index, мс	52 ± 11	52 ± 11	47 ± 13	49 ± 13
NN50	4 871 ± 3 677	7 227 ± 5281	6 236 ± 6722	6 151 ± 5736
pNN50%	5,4 ± 3,5	7,8 ± 6,3	6,5 ± 7,8	6,5 ± 6,6

Примечание. * $p < 0,01$ – статистически значимое различие при сравнении трех групп одновременно (при $df = 2$).

енток с избыточной массой тела или ожирением ($p = 0,006$ и $p = 0,003$, соответственно).

Тенденция, обнаруженная нами, свидетельствовала о том, что у пациенток в раннем постменопаузальном периоде ВСР тем ниже, чем больше масса тела. По-существу это подтверждает точку зрения, что ожирение, в том числе и у данной группы больных, сопровождается отчетливым усилением симпатических влияний. Известно, что ожирение – это состояние, характеризующееся выраженными изменениями гемодинамики и метаболического статуса. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, часто регистрируемые у лиц с ожирением, активизируют симпатическую активность. Физиологическая гиперинсулинемия вызывает острое снижение чувствительности синусового узла как к симпатическим, так и к парасимпатическим стимулам и нарушению баланса автономной нервной системы с преобладанием активности симпатической нервной системы. Но у лиц с ожирением такие изменения наблюдаются постоянно. По современным данным, полученным с помощью микроангиографии, мышечная симпатическая активность повышается прямо пропорционально количеству жировой ткани тела [8]. Даже у пациентов с ожирением, не отмечающих повышений артери-

ального давления, имеется выраженная симпатоадреналовая активация, возможно, обусловленная нарушением рефлекторных ограничений симпатической нервной системы. Считается, что АГ, ассоциированная с ожирением, также развивается в результате нарушения адаптации к существующей симпатической активации. С этим связывают как повышение частоты АГ, так и увеличение сердечно-сосудистой смертности при ожирении [9].

При сравнении показателей ВСР у пациенток в постменопаузальном периоде с избыточной массой тела или ожирением с ИБС и без ИБС нами было выявлено, что при наличии ИБС показатели ВСР были ниже (табл. 2). После лечения, включавшего в течение 12 недель триметазидин МВ, у пациенток с ИБС отмечалось существенное увеличение всех основных параметров ВСР (SDNN – на 6,3%, SDANN – на 18,2%). В наибольшей степени повысились значения pNN50% (на 39,6%) и RMSSD (на 70,8%), которые, как считается, характеризуют тонус парасимпатической нервной системы. У пациенток без ИБС прирост показателей ВСР был меньше, однако и в этом случае лечение, включавшее триметазидин МВ, в большей степени оказывало влияние на показатели, отражающие тонус парасимпатической нервной системы.

Таблица 2

Динамика параметров ВСР в результате лечения триметазидином МВ пациенток в постменопаузальном периоде с избыточной массой или ожирением в зависимости от наличия ИБС

Показатель	Пациентки с ИБС, <i>n</i> = 10		Пациентки без ИБС, <i>n</i> = 10	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SDNN, мс	115 ± 20	123 ± 21	154 ± 44	155 ± 41
SDANN, мс	90 ± 28	106 ± 24	127 ± 47	129 ± 57
RMSSD, мс	29 ± 11	48 ± 15	46 ± 33	61 ± 40
pNN50%	5,3 ± 2,6	7,4 ± 4,0	7,5 ± 6,7	9,2 ± 7,4

При оценке влияния терапии, включавшей триметазидин МВ, у пациенток с избыточной массой или ожирением и острым ИМ была выявлена положительная динамика суточных показателей ВСР через 12 недель по сравнению с их исходными значениями (табл. 3). Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с острым ИМ отмечалось более выраженное увеличение параметров ВСР, чем у пациенток с избыточной массой или ожирением без ИБС, а также с ИБС, но без острого ИМ. Было выявлено, что на фоне лечения триметазидином МВ показатель SDNN увеличился на 24,8%; SDANN – на 25,7; RMSSD – на 60,5; рNN50 – на 53,2%. Как и в случае, когда динамика оценивалась у пациенток с ИБС, но без ИМ, большую динамику продемонстрировали показатели RMSSD и рNN50.

Известно, что назначение триметазидина МВ (Предуктал МВ) при ИБС обосновано и приводит к положительным результатам. Считается, что препарат показан в целом ряде клинических ситуаций: при недостаточной эффективности антиангинальных препаратов, при их плохой переносимости или наличии противопоказаний к их применению, при сочетании стабильной стенокардии и СД, при нарушении сократительной функции ишемического генеза, при стенокардии у пожилых.

В последние годы были опубликованы результаты нескольких клинических исследований, посвященных применению триметазидина при ИМ. В обширном (около 20 тыс. пациентов) многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) у пациентов с острым ИМ провели сравнение эффекта лечения триметазидином и плацебо, получавших и не получавших тромболитическую терапию [10]. Триметазидин применяли болюсно в дозе 40 мг с последующей непрерывной инфузи-

ей со скоростью 60 мг/сут на протяжении 48 часов. Прием триметазидина сопровождался достоверным снижением числа дискинетических сегментов в зоне инфаркта. Было выявлено достоверное уменьшение летальности к 35-му дню после ИМ на фоне лечения триметазидином в подгруппе больных, которым не проводили тромболизис (13,3% на фоне терапии триметазидином и 15,1% на фоне приема плацебо; $p = 0,027$), достоверное снижение частоты ангинозных эпизодов и рецидивов ИМ. Предполагается, что причиной этого является способность триметазидина в условиях ишемии подавлять активность 3-кетацил Ко-энзим А тиолазы, активировать гликолиз, препятствуя истощению источников энергии (в частности, гликогена) в сердечной мышце, накоплению свободных радикалов и недоокисленных продуктов обмена. При лечении триметазидином уменьшается внутриклеточный ацидоз, а также снижается содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах. Триметазидин улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии, а также повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям.

В нескольких исследованиях сообщается об антиаритмическом эффекте триметазидина, а также о влиянии на вегетативную регуляцию ритма сердца. Так, с помощью сигнал-усредненной электрокардиографии было установлено, что на фоне терапии триметазидином при остром ИМ уменьшаются поздние потенциалы [11], возрастает парасимпатическая активность и, как следствие, увеличивается ВСР [12]. Результаты проведенного нами исследования влияния триметазидина МВ (Предуктала МВ) на ВСР у женщин с избыточной массой тела или ожирением в постменопаузальном периоде при наличии ИБС подтверждают эти положения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин в постменопаузальном периоде с избыточной массой тела или ожирением при наличии ИБС, особенно при остром ИМ, назначение триметазидина МВ (Предуктал МВ) положительно влияет на состояние вегетативной нервной системы и приводит к существенному повышению показателей ВСР, прежде всего тех, которые отражают состояние парасимпатической нервной системы. В связи с тем, что снижение показателей ВСР является независимым предиктором смертности и аритмических событий у пациентов с ИМ, у женщин с ожирением или избыточной массой тела целесообразно проведение временного анализа ВСР, выявление групп высокого риска и назначение триметазидина МВ в постинфарктном периоде.

Таблица 3

Динамика параметров ВСР у пациенток с острым ИМ и ожирением на фоне терапии, включавшей триметазидин МВ

Показатель	До лечения	После лечения
SDNN, мс	83 ± 18	103 ± 22*
RMSSD, мс	28 ± 9	44 ± 39*
SDANN, мс	69 ± 16	87 ± 17*
рNN50%	4,7 ± 3,8	7,2 ± 5,7*
NN50	4 295 ± 3 265	6 855 ± 5 677*
SDNN index, мс	39 ± 11	49 ± 19*

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем до лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Косицина И.В., Джаиани Н.А. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний и их лечение у женщин. Кардиология 2005; 1: 98–102.
2. Bello N., Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women. Progr Cardiovasc Dis 2004; 46: 287–95.
3. Green L.A., Ruffin V.T. Differences in management of suspected myocardial infarction in men and women. J Family Practice 1993; 36: 389–93.
4. Kannel W.B., Cuppels L.A., Ramaswami R., et al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. J Clin Epidemiol 1991; 44: 183–90.
5. Heart Rate Variability. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043–65.
6. Liao D., Carnethon M., Evans G.W., et al. Lower HRV is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes. Diabetes 2001; 51: 3524–31.
7. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiologic interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043.
8. Muscelli E., Emdin M., Natali A., et al. Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. J Clin Endocrinol & Metabolism 1998; 83: 2084–90.
9. Lissner L., Odell P.M., D'Agostino R.B., et al. Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. N Engl J Med 1991; 315: 1839–44.
10. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project-Free Radicals. Eur Heart J 2000; 21(18): 1537–46.
11. Ozdemir R., Tuncer C., Aladag M., et al. Effect of trimetazidine on late potentials after acute myocardial infarction. J Cardiovasc Drugs Ther 1999; 13: 145–9.
12. Ulgen M.S., Akdemir O., Toprak, N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2001; 77: 255–62.

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (грант МК-6368.2008.7).

Ожирение и изменение веса женщинами в среднем возрасте снижает вероятность «здорового дожития» до 70-летнего возраста: результаты проспективного когортного исследования

В исследовании ($n = 17065$; The Nurses' Health Study, США) проверялась гипотеза о том, что ожирение у женщин в среднем возрасте (~50 лет) снижает вероятность сохранения оптимального здоровья даже в случае дожития до пожилого возраста. Анализировались данные женщин, доживших до возраста ≥ 70 лет и не имевших на момент начала исследования серьезных хронических заболеваний. Учитывались также данные о наличии хронического заболевания, когнитивной функции, физической активности, психического здоровья в пожилом возрасте. «Здоровое дожитие» (healthy survival) определялось как отсутствие в возрасте ≥ 70 лет 11 основных хронических заболеваний или значимых нарушений когнитивных функций, физической активности, психического здоровья. Из числа женщин, доживших до возраста ≥ 70 лет, только 1 686 (9,9%) соответствовали критериям «здорового дожития». Исходно повышенный индекс массы тела (ИМТ) ассоциировался с линейным снижением шансов «здорового дожития» после коррекции с учетом факторов образа жизни и питания (для тренда $p < 0,001$). В сравнении с теми, кто имел низкий ИМТ (18,5–22,9 кг/м²), женщины с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) имели на 79% меньше шансов «здорового дожития». Аналогичный эффект был отмечен и при анализе роли прибавки в весе. Шансы «здорового дожития» для женщин, кто имел в возрасте 18 лет избыточный ИМТ (≥ 25 кг/м²) и прибавил в весе в дальнейшем ≥ 10 кг, были на 82% ниже, чем у женщин с исходно низким ИМТ (18,5–22,9 кг/м²) и стабильным весом в последующие годы. Таким образом, получены доказательства того, что ожирение у женщин в среднем возрасте значительно снижает шансы здорового старения. В значительной мере это влияние определяется повышением массы тела еще в молодом возрасте.

Источник: BMJ 2009; 339: b3796. Adiposity and weight change in mid-life in relation to healthy survival after age 70 in women: prospective cohort study. Sun Q., Townsend M.K., Okereke O.I., et al.

ВОЗМОЖНОСТИ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ АМЛОДИПИНА В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

В статье проанализированы возможности применения антагониста кальция амлодипина в терапии больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью. Высокая антигипертензивная эффективность амлодипина, связанная с прямым вазодилатирующим действием в сочетании с положительным влиянием на эндотелий сосудов определяет значительный кардио- и нефропротективный эффект препарата. Эффективность амлодипина у женщин, по-видимому, не отличается от таковой у мужчин, позволяя достигать клинически значимый результат даже в самых сложных ситуациях (сочетание АГ и сахарного диабета, ИБС и хронической сердечной недостаточности).

Ключевые слова: антагонисты кальция, амлодипин, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

The article analyzes the opportunities of calcium blocker amlodipine in treatment of patients with arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), and chronic heart failure (CHF). High antihypertensive activity of amlodipine, concerned with direct vasodilation combined with beneficial influence on vessel's endothelium, determines its significant cardio- and nephroprotective effect. Effectiveness of amlodipine in women seems to be similar to that in men, and it allow achieving clinically significant result even in very difficult situations (combination of AH and diabetes mellitus, CHD, and chronic heart failure).

Key words: calcium blockers, amlodipine, arterial hypertension, coronary heart disease.

**Н.К.Рунихина¹,
О.Н.Ткачева²**

¹ Российский
государственный
медицинский
университет, Москва;

² Научный центр
акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. В.И.Кулакова,
Москва



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Ткачева

Ольга Николаевна,
д.м.н., профессор,
руководитель
терапевтического
отделения Научного
центра акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. В.И. Кулакова

Адрес: 117997, г.
Москва, ул. Академика
Опарина, д.4

Введение

Антагонисты кальция (АК) являются одним из основных классов лекарственных средств, используемых при лечении артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), некоторых видов аритмий. Препараты этого класса обладают достоверным органопротективным действием, уменьшают риск развития сердечно-сосудистых осложнений. История создания АК длительная: к настоящему моменту имеет сорокалетний период. Первое поколение препаратов отличалось непродолжительностью действия, что ограничивало их лечебные и защитные возможности. АК второго и третьего поколений имеют более длительный период действия, лишены недостатков, связанных с коротким периодом медикаментозного воздействия, в частности, с необходимостью многократного в течение суток приема препарата. Среди представителей последнего поколения АК амлодипин – один из наиболее изученных с позиций доказательной медицины лекарственных средств. К настоящему времени накоплен значительный опыт применения амлодипина в различных клинических ситуациях.

Амлодипин – АК дигидропиридинового ряда третьего поколения, блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа), препятствуя, таким образом, внутриклеточной гиперкальциемии, сокращению гладкомышечной клетки, оказывая сосудорасширяющее действие. Влияние амлодипина на гладкомышечные клетки сосудов в 80 раз более выражено в сравнении с действием на кардиомиоциты. В связи с этим снижение артериального давления (АД) при применении препарата происходит вследствие периферической вазодилатации. Препарат не обладает инотропным действием, практически не влияет на синусовый узел. Амлодипин обладает длительным действием, так как период полувыведения составляет 35–50 часов. Для фармакокинетики амлодипина характерны практически полная всасываемость и высокая (от 60 до 80%) биодоступность, в сыворотке – на 98% связывается белками, в печени – трансформируется до неактивных метаболитов, которые выводятся с мочой и калом. Амлодипин уменьшает действие ангиотензина II и норадреналина, особенно у больных с АГ [1]. Амлодипин способствует повы-

шению синтеза простаглицлина, оксида азота, участвующих в периферической вазодилатации [2].

Применение амлодипина в различных клинических ситуациях

Артериальная гипертензия

Амлодипин обладает выраженным гипотензивным эффектом в отношении как систолического, так и диастолического АД. Длительный период полувыведения позволяет при однократном в сутки приеме амлодипина эффективно контролировать уровень давления. При перерыве в лечении уровень АД сохраняется на нормальных величинах в течение даже вторых суток после отмены препарата [3]. Максимальный гипотензивный эффект отмечается на 6-й неделе применения препарата [4]. Амлодипин оказывает дозозависимое действие на уровень АД. При приеме амлодипина не происходит изменения числа сердечных сокращений (ЧСС). Характерная для большинства АК дигидропиридинового ряда рефлекторная активация симпатической нервной системы не наблюдается при использовании амлодипина [3]. Не отмечено колебания уровня норадреналина в течение суток при однократном в течение дня приеме амлодипина. При спектральном анализе вариабельности сердечного ритма не наблюдается увеличение соотношения низко- и высокочастотных показателей (LF/HF) [5, 6]. В проведенном в России исследовании ЭТНА (Эффективность и безопасность Тенокса в лечении больных Артериальной гипертензией) с участием пациентов с АГ в возрасте от 30 до 86 лет лечение амлодипином (Теноксом) приводило к достижению целевого уровня АД у 75% больных без увеличения ЧСС, добавление к монотерапии карведилола (Кориола) увеличивало этот показатель до 97% [7]. Позднее в исследовании ЭТНА ПЛЮС с участием большего количества пациентов подтвердилась высокая антигипертензивная эффективность испытываемого препарата. Через 16 недель монотерапии амлодипином (Теноксом) 87% больных имели целевые значения АД, в группе комбинированной терапии лучшие результаты были достигнуты при сочетании амлодипина с β -адреноблокатором и/или тиазидовым диуретиком [8]. Препарат хорошо переносится. В редких случаях (приблизительно у 7% пациентов) появляются отеки голеней, гиперемия лица, что характерно для всех АК дигидропиридинового ряда [7–9].

Органопротективное действие

Влияние на массу миокарда левого желудочка сердца

В проведенных ранее многочисленных исследованиях было доказано, что увеличение массы ле-

вого желудочка сердца тесно связано с риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании TOMHS с целью изучения влияния антигипертензивной терапии на массу миокарда левого желудочка было проведено четырехлетнее наблюдение за 902 пациентами с АГ, принимающими в качестве монотерапии один из пяти препаратов: амлодипин, диуретик (хлорталидон), β -адреноблокатор (ацебутолол), ингибитор АПФ (эналаприл), антагонист α -адренорецепторов (доксазозин) либо плацебо. При отсутствии достижения целевого АД к исходному лекарственному средству или плацебо предусматривалось добавление диуретика хлорталидона, а в группе больных с диуретиком – ингибитора АПФ эналаприла [10]. Наиболее устойчивый антигипертензивный эффект был отмечен в группах ацебутолола и амлодипина. Динамика уменьшения массы миокарда левого желудочка оказалась наиболее значимой в группах хлорталидона и амлодипина в сравнении с ацебутололом и плацебо. Проведенные в дальнейшем исследования обнаружили, что амлодипин наряду с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов АТ1 обладает наилучшей способностью вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка сердца [11, 12].

Влияние на эндотелий сосудов и прогрессирование атеросклероза

В литературе приводятся экспериментальные и клинические данные о положительном влиянии амлодипина на эндотелий сосудов, метаболические показатели липидного и углеводного обмена, определяющие прогноз сердечно-сосудистых осложнений [13, 14].

В исследовании PREVENT амлодипин уменьшал интимо-медиальный слой сонных артерий у пациентов с ИБС, что ассоциировалось с уменьшением риска развития мозгового инсульта и инфаркта миокарда [15].

В исследовании CAMELOT сравнивали влияние амлодипина и эналаприла на развитие сердечно-сосудистых событий у больных с ИБС и нормальным АД [16, 17]. В течение двух лет 2 000 пациентов находились под наблюдением. На фоне приема амлодипина отмечено снижение АД на 5/3 мм рт. ст., при этом риск развития сердечно-сосудистых осложнений снизился на 31% в сравнении с группой плацебо, а риск инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровообращения – на 50% ($p = 0,15$). Кроме того, только в группе больных, получавших амлодипин, была выявлена корреляция между степенью снижения уровня АД

и уменьшением прогрессирования атеросклероза (при контроле с учетом исходного АД $r = 0,19$; $p = 0,07$).

Амлодипин обладает синергизмом действия со статинами (аторвастатином). В исследовании ASCOT-LLA отмечалось значительное – на 53% – снижение относительного риска коронарных событий у пациентов, принимающих статины и амлодипин, в группе комбинированного лечения статинами и β -адреноблокатором (атенололом) этот показатель составил лишь 16% [18, 19].

Нефропротективное действие

АГ является ведущим фактором прогрессирования хронической почечной недостаточности любой этиологии. Адекватный контроль АД ($< 130/80$ мм рт. ст.) замедляет ее развитие, уменьшает протеинурию и микроальбуминурию. Препаратами выбора в настоящее время в данной клинической ситуации признаны ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТ₁. Однако для достижения целевых значений АД, особенно при диабетической нефропатии, требуется комбинированная терапия, включающая диуретик и/или АК [20]. При этом если ингибиторы АПФ действуют преимущественно на эфферентные артериолы клубочков почек, то дигидропиридины, в том числе и амлодипин – на афферентные сосуды, что в результате приводит к уменьшению клубочкового давления, экскреции альбумина и достоверно более позднему развитию гломерулосклероза. В ряде крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований амлодипин демонстрировал способность уменьшать протеинурию на фоне снижения давления [21, 22]. При терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов, находящихся на гемодиализе, амлодипин уменьшал смертность от сердечно-сосудистых осложнений [23].

Ишемическая болезнь сердца

Амлодипин обладает прямым коронароритическим действием, антиангинальный эффект наиболее выражен при вазоспастическом компоненте заболевания. Однако амлодипин широко применяют и при стабильной стенокардии напряжения. Механизм антиишемического действия связан с блокадой кальциевых каналов и снижением внутриклеточного кальция кардиоцитов. Положительным действием амлодипина является отсутствие у него влияния на число сердечных сокращений (ЧСС). Высокая клиническая эффективность амлодипина при АГ и стенокардии (стабильной и вазоспастической) доказана в различных исследова-

ниях. Одним из наиболее крупных проспективных рандомизированных исследований с применением амлодипина является ALLHAT [24]. Наблюдение проводилось в течение шести лет за более 42 тысячами пациентов с АГ с оценкой сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии АК (амлодипина), диуретика (хлорталидона), ингибитора АПФ (лизиноприла) и α -адреноблокатора (доксазозина), последний препарат был исключен из исследования досрочно в связи с отсутствием преимуществ перед другими лекарственными средствами. По числу коронарных смертей и нефатальных инфарктов миокарда в оставшихся группах сравнения не было обнаружено достоверных различий.

Хроническая сердечная недостаточность

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании PRAISE I у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фракцией выброса менее 30% амлодипин снижал риск сердечно-сосудистых осложнений на 9%, а риск внезапной смерти – на 16% [25]. В группе пациентов с сердечной недостаточностью на фоне ИБС отмечалось уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений на 31% и снижение риска внезапной смерти – на 46%. В дальнейшем анализ целого ряда исследований, посвященных изучению влияния амлодипина на хроническую сердечную недостаточность, позволил сделать вывод о том, что применение этого препарата в данной клинической ситуации не имеет какого-либо положительного значения. Однако при сопутствующей АГ или стенокардии препарат может быть успешно использован [26]. В исследовании IDNT у пациентов с АГ и сахарным диабетом амлодипин не влиял на риск развития сердечной недостаточности в отличие от ирбесартана, который достоверно улучшал прогноз [27]. Добавление амлодипина к рекомендованной терапии хронической сердечной недостаточности II–III класса у женщин способствовало увеличению толерантности к физической нагрузке, нормализации диастолической функции левого желудочка сердца, а также улучшению качества жизни [28].

В настоящее время амлодипин относится к вспомогательным средствам при лечении хронической сердечной недостаточности. Возможными показаниями для использования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью могут быть упорная стенокардия, сопутствующая стойкая АГ, высокая легочная гипертензия, а также выраженная клапанная регургитация (митральная и аортальная). Амлодипин позволяет уменьшить сте-

пень клапанной регургитации, причем эффект сохраняется как при органической, так и при относительной митральной недостаточности. Дигидропиридиновые АК не рекомендованы для профилактики хронической сердечной недостаточности, так как их использование у больных с АГ может способствовать задержке жидкости и развитию симптомов сердечной недостаточности. Сочетание дигидропиридинов с основными средствами для лечения хронической сердечной недостаточности (ингибиторами АПФ, антагонистами альдостерона, β -адреноблокаторами и диуретиками) может нивелировать негативные эффекты, связанные с задержкой жидкости.

Применение амлодипина у пожилых пациентов с АГ

В целом принципы лечения пожилых пациентов с АГ такие же, как и в общей популяции. Для антигипертензивной терапии можно использовать препараты различных классов. Однако, как свидетельствуют результаты завершенных, крупномасштабных исследований, при лечении АГ в пожилом возрасте наиболее эффективны тиазидные диуретики, антагонисты кальция (АК) и блокаторы рецепторов ангиотензина I [29].

Применение амлодипина при АГ и сахарном диабете

Сочетание сахарного диабета и АГ способствует быстрому прогрессированию микро- и макроангиопатии, в значительной степени повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Среди пациентов с АГ приблизительно 15% страдают сахарным диабетом, а среди больных сахарным диабетом 2 типа 75% имеют повышенный уровень АД. Несмотря на очевидную необходимость контроля за уровнем АД, у данной категории пациентов только 10% из них отмечают целевые значения давления на фоне проводимой антигипертензивной терапии. Выбор в этой ситуации наиболее эффективного антигипертензивного препарата с «метаболической нейтральностью» является крайне важной задачей. В исследовании ASCOT сравнивались эффективность и безопасность двух схем лечения: ингибитора АПФ периндоприла и амлодипина против β -адреноблокатора атенолола и тиазидного диуретика [30]. В ходе исследования было обнаружено, что безопасность терапии АГ при использовании комбинации амлодипина и периндоприла была достоверно выше: вероятность развития новых случаев сахарного диабета в этой группе оказалась ниже на 30%. «Метаболическая

благополучность» комбинированной терапии с использованием амлодипина и ингибитора АПФ подтверждалась также рядом показателей, в частности, более безопасным липидным профилем, более низкими значениями уровня глюкозы и креатинина, а также массы тела в сравнении с группой «атенолол + диуретик». Амлодипин снижает риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ и сахарном диабете в большей степени в сравнении с АГ без нарушения углеводного обмена. В исследовании CORONARIA, проведенном в Испании с участием более 7 000 пациентов с АГ, среди которых 29% имели сахарный диабет 2 типа и исходно более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, было обнаружено, что применение амлодипина в дозе 5–10 мг в течение года снижало сердечно-сосудистый риск в этой группе на 11,6% против 6,7% у пациентов без сахарного диабета [31].

Возможности применения амлодипина при АГ у женщин в постменопаузальном периоде

Основные группы антигипертензивных препаратов демонстрируют в целом одинаковую способность снижать АД независимо от гендерных различий пациентов [32]. Однако есть подтверждения тому, что эффективность антигипертензивных препаратов в старшей возрастной группе у женщин значительно ниже и у них чаще развиваются побочные эффекты лекарственной терапии [33].

Рекомендации по применению того или иного лекарственного средства у женщин в постменопаузальном периоде должны быть обусловлены особенностями течения АГ, дополнительными факторами риска и сопутствующими заболеваниями. У женщин в постменопаузальном периоде на фоне дефицита эстрогенов развиваются абдоминальное ожирение, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия, гиперурикемия, повышенная солечувствительность, активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Повышение АД происходит преимущественно за счет нарастания общего периферического сосудистого сопротивления, наблюдается быстрое поражение органов-мишеней. В основе развития большинства из этих процессов лежит эндотелиальная дисфункция. Эндотелий сосудов, как известно, играет ведущую роль в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза, определяет и регулирует тонус сосудов, систему коагуляции и иммунного статуса.

Эстрогены обладают: 1) прямым вазодилатирующим свойством, опосредованным через выработ-

ку оксида азота и его активность, 2) пролонгированным действием на тонус сосудов, регулирующимся продукцией простаглицина, 3) уменьшают эндотелий-зависимую вазоконстрикцию, а также 4) подавляют активность симпатической нервной системы [34, 35]. С наступлением менопаузы теряются защитные свойства эстрогенов, развиваются эндотелиальная дисфункция, различные метаболические нарушения, прогрессирует атеросклероз. У женщин с АГ в постменопаузальном периоде часто наблюдается повышение показателей краткосрочной изменчивости давления или его вариабельности. Высокая вариабельность давления при АГ оказывает повреждающее влияние на органы-мишени. Антигипертензивная терапия должна не только снижать давление, но и способствовать уменьшению его изменчивости. Из всех групп антигипертензивных препаратов β -адреноблокаторы наиболее эффективно снижают вариабельность АД. Однако в последние годы изменилось отношение к использованию β -адреноблокаторов у пациентов с АГ без ИБС из-за их неблагоприятного воздействия на метаболизм углеводов и липидов. Не рекомендуется использовать препараты этой группы у женщин с повышенным риском развития метаболического синдрома и, особенно, при наличии сахарного диабета 2 типа. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ третьего пересмотра основное место в лечении АГ у женщин на фоне метаболического синдрома занимают ингибиторы АПФ, блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина и АК [29], прежде всего, в связи с их метаболической нейтральностью, отсутствием продиабетического действия. Дигидропиридиновый АК амлодипин является одним из наиболее популярных препаратов для лечения у данной категории пациентов. Амлодипин эффективно контролирует уровень АД у женщин в постменопаузальном периоде, не влияет на уровень ренина плазмы, уменьшает уровень триглицеридов и повышает показатели липопротеидов вы-

сокой плотности, а при сочетании с заместительной гормональной терапией сохраняет антигипертензивную активность и не нарушает суточный ритм давления [36]. У женщин с хронической сердечной недостаточностью положительное влияние амлодипина на показатели переносимости физической нагрузки, диастолической функции левого желудочка сочетается с уменьшением концентрации мозгового натрийуретического пептида, уровень половых гормонов при этом не меняется [28]. Амлодипин (Тенокс) в исследовании ЭТНА продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность у пациентов с метаболическим синдромом, среди которых женщин было более половины [37].

Заключение

На сегодняшний день доказаны многие позитивные эффекты действия амлодипина. Высокая антигипертензивная эффективность из-за прямого вазодилатирующего действия в сочетании с положительным влиянием на эндотелий сосудов и метаболизм, кардио- и нефропротективный эффект, уменьшение прогрессирования атеросклероза позволяют использовать данный препарат при различных клинических ситуациях. Амлодипин показан при АГ, ИБС, атеросклерозе сонных и коронарных артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, а также в различных «особых» группах пациентов с АГ – лицам пожилого возраста, при метаболическом синдроме, у женщин в постменопаузальном периоде. Собственный опыт применения амлодипина (Тенокса) в качестве монотерапии и в комбинации с ингибиторами АПФ [6] позволяет утверждать, что препарат как в группе пациентов с АГ, так и в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа обладает высокой антигипертензивной активностью и метаболической нейтральностью. Он способен значительно улучшать функцию эндотелия и внутрипочечную гемодинамику, а также уменьшать симпато-адреналовую активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Donati L., Bühler F.R., Beretta-Piccoli C., Kusch F., et al. Antihypertensive mechanism of amlodipine in essential hypertension: role of pressor reactivity to norepinephrine and angiotensin II. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52(1): 50–9.
2. Ganafa A.A., Walton M., Eatman D., et al. Amlodipine attenuates oxidative stress-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17(9): 743–8.
3. Leenen F.H. Clinical relevance of 24 h blood pressure control by 1,4-dihydropyridines. *Am J Hypertens* 1996; 9(10 Pt 2): 97–104.
4. Williams D.M., Cubeddu L.X. Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1988; 28(11): 990–8.

5. Fukuda M., Masuda T., Ogura M.N., et al. Influence of nifedipine coat-core and amlodipine on systemic arterial stiffness modulated by sympathetic and parasympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2009; 32(5): 392–8.
6. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В., Новикова И.М. и соавт. Изучение эффектов комбинации рамиприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2009; 5: 40–7.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии (исследование ЭТНА). *Системные гипертензии* 2005; 1: 25–8.
8. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. При всем богатстве выбора другой альтернативы нет. Исследование ЭТНА Плюс (ЭТНА в жизни врача поликлиники). *Системные гипертензии* 2006; 2: 35–9.
9. Valcárcel Y., Jiménez R., Hernández V., et al. Efficacy and safety of amlodipine: a comparative study of hypertensive patients treated at primary- and specialised-care centres. *Clin Drug Investig* 2006; 26(3): 125–33.
10. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S., et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91(3): 698–706.
11. Ogihara T., Fujimoto A., Nakao K., Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(9): 1195–201.
12. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P., et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115(1): 41–6.
13. Koh K.K., Han S.H., Ahn J.Y., et al. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. *Int J Cardiol* 2009; 133(1): 23–31.
14. Schulman I.H., Zachariah M., Raji L. Calcium channel blockers, endothelial dysfunction, and combination therapy. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17(4 Suppl): 40–5.
15. Walter M.F., Jacob R.F., Bjork R.E., et al. Circulating lipid hydroperoxides predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: the PREVENT study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(12): 1196–202.
16. Sipahi I., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Wolski K.E., et al. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(4): 833–8.
17. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(18): 2217–25.
18. Sever P.S., Dablol B., Poulter N.R., et al. for the ASCOT investigators. 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(9364): 1149–58.
19. Mason R.P., Kubant R., Heeba G., et al. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin in reversing LDL-induced endothelial dysfunction. *Pharm Res* 2008; 25(8): 1798–806.
20. Griffin K.A., Bidani A.K. Potential risks of calcium channel blockers in chronic kidney disease. *Curr Cardiol Rep* 2008; 10(6): 448–55.
21. Wright J.T.Jr., Agodoa L., Contreras G., et al. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162(14): 1636–43.
22. Ogihara T., Nakao K., Fukui T., Fukiyama K., et al. The optimal target blood pressure for antihypertensive treatment in Japanese elderly patients with high-risk hypertension: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Hypertens Res* 2008; 31(8): 1595–601.
23. Tepel M., Hopfenmueller W., Scholze A., et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(11): 3605–12.
24. 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: 2981–97.
25. O'Connor C.M., Carson P.E., Miller A.B., et al. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE trial. *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation*. *Am J Cardiol* 1998; 82(7): 881–7.
26. de Vries R.J., van Veldhuisen D.J., Dunselman P.H. Efficacy and safety of calcium channel blockers in heart failure: focus on recent trials with second-generation dihydropyridines. *Am Heart J* 2000; 139(2 Pt 1): 185–94.

27. Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B., Pfeffer M.A., et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(7): 2170–9.
28. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Успенская О.В. Место амлодипина в лечении ХСН у женщин. *Проблемы женского здоровья* 2007; 4(2): 17–23.
29. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. М., 2008; 32.
30. Ostergren J., Poulter N.R., Sever P.S., et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008; 26: 2103–11.
31. Cosín Aguilar J., Rodríguez Padial L., Hernández Martínez A., et al. Cardiovascular risk in diabetes mellitus and hypertension in Spain. The CORONARIA study. *Med Clin (Barc)* 2006; 127(4): 126–32.
32. Turnbull F., Woodward M., Neal B., et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29(21): 2669–80.
33. Lewis C.E., Grandits G.A., Flack J., et al. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. *Arch Intern Med* 1996; 156: 377–85.
34. Mendelsohn M.E., Karas R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340(23): 1801–11.
35. Khalil R.A. Sex hormones as potential modulators of vascular function in hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 249–54.
36. Zacharieva S., Shigarminova R., Nachev E., et al. Ambulatory blood pressure monitoring and active renin in menopausal women treated with amlodipine and hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19(1): 26–32.
37. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Галявич А.С. и др. Лечение артериальной гипертонии у больных с метаболическим синдромом. *Системные гипертензии* 2008; 1: 39–43.

Исходы в подгруппах больных артериальной гипертензией, получавших валсартан и амлодипин: дополнительный анализ результатов исследования VALUE

По итогам исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) риск наступления первичной конечной точки (случаи смерти от заболевания сердца либо нефатальные кардиальные события) в группах исследования (больные АГ, получавшие валсартан или амлодипин) не различался. Вместе с тем в группе амлодипина было отмечено более значительное снижение систолического и диастолического артериального давления (АД). Кроме того, в группе больных с амлодипином была отмечена более низкая частота развития инфаркта миокарда. Протокол исследования предполагал проведение дополнительного анализа частоты развития первичной конечной точки в группах, разделенных с учетом пола, возраста, расы, региона, статуса курения, наличия сахарного диабета, гипертрофии миокарда левого желудочка, ишемической болезни сердца, перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки, атеросклероза периферических артерий, протеинурии, уровня креатинина и общего холестерина. Кроме того, дополнительный анализ был проведен в группе больных с изолированной систолической АГ, а также в подгруппах больных, получавших разные антигипертензивные препараты, назначенные им непосредственно перед началом исследования. Анализ наступления первичной конечной точки в указанных подгруппах был проведен с помощью метода Кокса с определением отношения шансов и соответствующего 95% доверительного интервала. Различия в частоте наступления первичной конечной точки были обнаружены только в подгруппе, разделенной с учетом пола больных ($p = 0,016$). Показано, что риск неблагоприятных кардиальных событий был выше у женщин, но не мужчин, получавших валсартан. При этом именно у женщин назначение амлодипина сопровождалось большим снижением систолического АД. При анализе вторичной конечной точки было показано, что частота случаев хронической сердечной недостаточности была ниже в группе мужчин, но не женщин ($p < 0,001$), получавших валсартан. Таким образом, в общей группе больных, включенных в исследование VALUE, отличий в частоте наступления первичной конечной точки в группах с валсартаном или амлодипином зафиксировано не было. Однако анализ в подгруппах показал, что у женщин амлодипин более эффективен, чем валсартан, тогда как в группе мужчин валсартан с большей эффективностью предупреждает риск развития хронической сердечной недостаточности.

Источник: J Hypertens 2006; 24(11): 2163–8. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. Zanchetti A., Julius S., Kjeldsen S., et al.

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II В ЛЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) крайне высока, что связано с существенным вкладом МС в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Как известно, развитие артериальной гипертензии (АГ) при МС обусловлено активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В условиях инсулинорезистентности блокада РААС является патогенетически обоснованной и оправдывает применение антагонистов ангиотензиновых рецепторов первого типа (АТ1) для лечения АГ у больных МС. В статье рассматриваются патофизиологические механизмы формирования АГ у больных с МС, представлены данные клинических исследований, свидетельствующих о целесообразности назначения антагонистов АТ1 рецепторов и их благотворном влиянии на предотвращение инсульта, сахарного диабета 2 типа, регресс гипертрофии левого желудочка и нефропатии.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, антагонисты рецепторов к ангиотензину.

Topicality of metabolic syndrome's (MS) problem is very high because MS related to development of cardiovascular diseases. As is well known, development of arterial hypertension (AH) in patients with MS is conditioned by activation of rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). While patient has insulin resistance, blockade of RAAS is pathogenetically grounded, and it justifies administration of angiotensin receptors type I (AT1) blockers in treatment of AH in MS patients. The article describes pathophysiological mechanisms of AH forming in MS patients; it presents the data from clinical trials, showing advisability of AT1 blockers administration and its preventive effect on stroke, diabetes type II, and beneficial action on left ventricle hypertrophy and nephropathy regress.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, abdominal obesity, rennin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin receptors blockers.

О.М.Драпкина,
О.Н.Корнеева

Московская
медицинская академии
им. И.М.Сеченова

 **ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

Драпкина
Оксана Михайловна,
д.м.н., профессор,
заведующая отделением
кардиологии клиники
пропедевтики
внутренних болезней,
гастроэнтерологии
и гепатологии
им. В.Х.Василенко
ММА им. И.М.Сеченова

Адрес: 119992
г. Москва, ул. Погодинс-
кая, д. 1, стр. 1

Н аучный интерес к проблеме метаболического синдрома (МС) не угасает, что связано с его неоспоримой ролью в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Практически все компоненты, составляющие МС, являются факторами риска ССЗ (см. табл.).

Артериальная гипертензия (АГ) – сильный независимый фактор риска для развития таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). При наличии МС риск развития ИБС и/или инсульта возрастает в 3 раза, а смертность от ССЗ – в 2,5–4 раза [1]. Не случайно в Рекомендациях Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов 2007 года по лечению артериальной гипертонии лица с МС должны относиться к группе вы-

Таблица

Критерии метаболического синдрома
(Международная диабетическая федерация, 2005)

Абдоминальное ожирение + два из следующих критериев	
Абдоминальное ожирение	ОТ мужчины > 94 см, ОТ женщины > 80 см
Триглицериды	≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) (или указание на лечение дислипидемии)
ЛПВП	Мужчины < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) Женщины < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) (или указание на лечение дислипидемии)
Артериальное давление	≥ 130/85 мм рт. ст. (или указание на антигипертензивное лечение)
Глюкоза натощак	≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л)

Примечание: ОТ – окружность талии, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

сокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [2].

Причина этого связана с основными патофизиологическими механизмами МС – гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, также являющимися предикторами развития ССЗ. Так, исследование финских ученых (The Helsinki Policemen Study), наблюдавших в течение 22 лет мужчин-полицейских без сахарного диабета (СД) в возрасте от 34 до 64 лет, показало, что риск развития ССЗ возрастает по мере увеличения уровня инсулина в крови [3].

Взаимосвязь АГ и инсулинорезистентности у пациентов с МС определяется наличием на поверхности клеток рецепторов и к инсулину, и к ангиотензину II (АТII). Доказано, что развитие АГ при МС обусловлено, в том числе, и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Увеличение аутокринной/паракринной активации АТII блокирует активность инсулина и инсулинового фактора роста 1 (ИФР-1) через систему фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K). АТII ингибирует PI3-K – фермент, необходимый для передачи внутриклеточного сигнала от инсулина к транспортеру глюкозы, и, таким образом, АТII препятствует реализации инсулиновых механизмов вазодилатации, синтезу оксида азота (NO) и транспорта глюкозы в клетки. АТII, воздействуя на рецептор к ангиотензину (AT1R), приводит к образованию избытка активных форм кислорода и активации низкомолекулярного G-протеина и фосфолипазы А. Активные формы кислорода через сигнальную систему PI3-K замедляют работу эндотелиальной NO-синтазы, натриевой и кальциевой

клеточных ионных помп, оказывают провоспалительное действие, что в итоге стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и вызывает вазоконстрикцию. С другой стороны, активные формы кислорода нарушают утилизацию глюкозы, усугубляют гипергликемию, блокируя вход глюкозы в клетки (см. рисунок) [2, 4].

Гиперактивация РААС запускает «альдостероновый» механизм повышения АД. Секретирующийся в избыточном количестве альдостерон приводит к задержке соли и жидкости, усиливает влияние симпатической нервной системы, снижает эффекты парасимпатической нервной системы и уменьшает чувствительность барорецепторов. Помимо задержки соли, альдостерон обуславливает отложение внеклеточных депозитов около почечных клубочков, приводя к запуску «почечного» механизма развития гипертензии, гломерулосклерозу и усугублению течения АГ [2, 5].

Таким образом, в условиях инсулинорезистентности блокада РААС является патогенетически обоснованной и оправдывает применение антагонистов ангиотензиновых рецепторов первого типа (AT1) при лечении АГ у больных МС. Предпочтение в выборе антагониста рецепторов к ангиотензину II (АРА) при лечении МС определяется и последними рекомендациями Европейского общества кардиологов по лечению АГ (2007). Помимо имевшихся ранее показаний, для этих препаратов появились новые дополнительные показания, среди которых метаболический синдром занимает лидирующие позиции. АРА не только улучшают контроль АД, но и обладают положительным влиянием на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), замед-

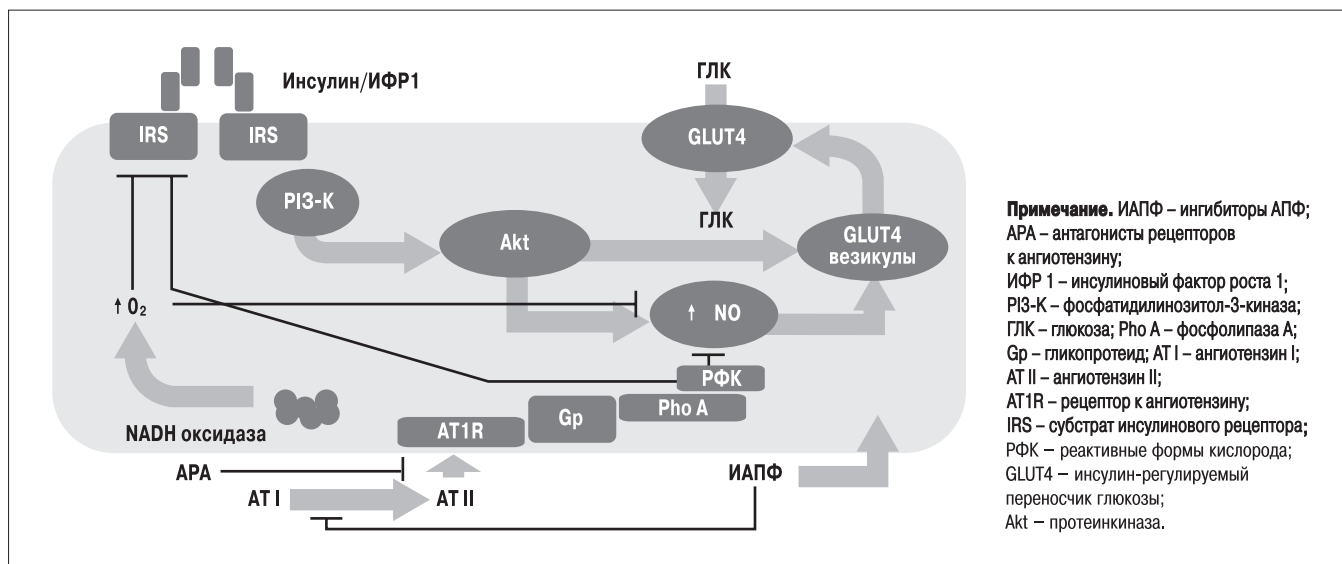


Рисунок. Нарушение транспорта глюкозы в условиях инсулинорезистентности под воздействием ангиотензина II и точки приложения действий АРА и ИАПФ (по G.Govindarajan, J.Sowers с изменениями) [4].

ляют прогрессирование ХСН и почечной недостаточности.

Преимущество АРА над β -блокаторами во влиянии на обратное развитие ГЛЖ продемонстрировало исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study). Было показано, что лозартан в сравнении с ателололом более значительно уменьшает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и приводит к регрессу ГЛЖ в большей степени, несмотря на равный антигипертензивный эффект. Влияние лозартана на обратное развитие ГЛЖ раскрывает новые показания для применения АРА у больных с МС. Ведь, как известно, ГЛЖ чаще регистрируется у тучных людей, чем у худых, независимо от наличия АГ, что подтверждает независимую роль ожирения в происхождении ГЛЖ, которая, в свою очередь, служит независимым фактором развития внезапной смерти и жизнеугрожающих аритмий. На фоне приема лозартана у больных с ГЛЖ уменьшалась частота развития фибрилляции предсердий, что объясняется замедлением ремоделирования миокарда левого желудочка, а также антифибротическим и антипролиферативным действием лозартана на кардиомиоциты предсердий [6, 7].

Исследование LIFE продемонстрировало как уменьшение частоты возникновения новых случаев СД 2 типа, так и снижение выраженности инсулинорезистентности при лечении лозартаном, что укрепляет позиции АРА в лечении АГ при МС [6, 7]. Лозартан показал свою высокую эффективность и хорошую переносимость во многих исследованиях. В арсенале врачей появляются высокоэффективные дженерические препараты, в частности, препарат Лориста. Важным преимуществом данного препарата служит наличие дозировки 100 мг, которая убедительно продемонстрировала более отчетливые органопротективные свойства по сравнению с дозой в 50 мг.

Необходимо напомнить, что наличие МС ассоциировано с повышенным риском развития инсульта. Проспективное когортное исследование N.Kogen-Mogag с участием 14 284 пациентов с ИБС, среди которых 26% имели МС, но не страдали СД 2 типа, показало более высокую частоту возникновения (в 1,49 раза) ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак (ТИА) у лиц с

МС. Причем риску развития инсульта в большей степени были подвержены женщины, нежели мужчины [8]. В упомянутом исследовании LIFE, где у пациентов с ГЛЖ и АГ распространенность МС была высока, лозартан доказал свою эффективность в отношении первичной профилактики инсульта, поскольку частота фатальных и нефатальных инсультов на фоне приема лозартана была на 25% ниже, чем при применении ателолола.

Во вторичной профилактике инсульта роль АРА также может оказаться существенной. В исследовании SCOPE дополнительный анализ показал, что применение кандерсартана у больных, перенесших мозговой инсульт, достоверно снижает вероятность повторного инсульта (по сравнению с плацебо) [9].

Важными свойствами АРА являются предотвращение микроальбуминурии и нефропротективное действие. Блокада АТ1-рецепторов приводит к уменьшению внутриклубочкового давления, повышение которого является одним из главных факторов прогрессирования дисфункции почек. Помимо этого, АРА тормозят развитие нефросклероза. Знаменитое исследование RENAAL (Reduction of the Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) выявило уменьшение числа новых случаев нефропатии у больных с СД 2-го типа на 35% и снижение частоты развития терминальной фазы хронической почечной недостаточности на 28% [10]. В дополнение к ренопротективным эффектам лозартан воздействовал и на факторы, определяющие прогноз у лиц с терминальной фазой заболевания почек, а именно уменьшение степени протеинурии, уровня креатинина, гипоальбуминемии и анемии [10].

Таким образом, благодаря своим разнообразным фармакологическим свойствам и хорошей переносимости АРА могут рассматриваться как приоритетный класс антигипертензивных препаратов, показанных больным с МС. Обусловлено это их эффективным антигипертензивным действием, высокой приверженностью к лечению, положительным влиянием на инсулиночувствительность, нефро-, кардио- и церебропротективными свойствами, способностью лучше других классов препаратов предотвращать поражение органов-мишеней у пациентов с МС и АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cefalu W.T., Cannon C.P. Atlas of cardiometabolic risk. Informa Healthcare USA 2007; 15–6.
2. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности. Российский кардиологический журнал 2006; 5(61): 100–3.

3. Pyörälä M., Miettinen H., Halonen P., Laakso M., Pyörälä K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 Feb; 20(2): 538–44.
4. Govindarajan G., Sowers J. Hypertension and diabetes mellitus. *Business Briefing US Cardiology* 2006; 47–50.
5. Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2007; 161.
6. Драпкина О.М. Антагонисты ангиотензиновых рецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Справочник поликлинического врача* 2008; 5: 22–4.
7. Напалков Д.А. Место блокаторов рецепторов к ангиотензину II в кардиологической практике заболеваний. *Справочник поликлинического врача* 2008; 6: 19–22.
8. Koren-Morag N., Goldbourt U., Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke* 2005; 36: 1366–71.
9. Марцевич С.Ю. Новые Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертонии (2007): что нового в подходе к выбору лекарственного препарата? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2007; 3: 80–3.
10. Keane W.F. Renoprotective effect of angiotensin II receptor blockade in clinical practice: RENAAL study. *Am J Kidney* 2003; 3 (Suppl. 1): 22–5.

Подписка на журнал «Проблемы женского здоровья»

Подписаться на электронную версию журналов, архив издательства и отдельные статьи вы можете через Научную электронную библиотеку www.elibrary.ru.

Стоимость подписки на годовой комплект:

для физ. лиц – 380 рублей.
для юр. лиц – 1 000 рублей.

На полугодовой комплект:

для физ. лиц – 190 рублей.
для юр. лиц – 500 рублей.

Оформить подписку через редакцию можно с любого номера.

Чтобы оформить подписку, необходимо:

- заполнить прилагаемую квитанцию;
- при заполнении указать адрес доставки с индексом и телефон;
- перечислить деньги на указанный р/счет;
- отправить копию квитанции об оплате по адресу: 127473 Москва, а/я 82, или по электронной почте: redakciya@gzrf.ru; или по факсу: 8 (499) 978-1676

И з в е щ е н и е

Форма № ПД-4



ООО «Компания Медиком»

(наименование получателя платежа)

7 7 0 7 5 8 1 0 0 0

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 6 0 0 2 8 0 0 0 0 6 1 1

(номер счета получателя платежа)

в ОАО «Банк Москвы» БИК 0 4 4 5 2 5 2 1 9

(наименование банка получателя платежа)

Номер корр./счет банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 2 1 9

«Проблемы женского здоровья»

(подписка на журнал)

с № _____ по № _____

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « ____ » _____ 200 ____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____

Кассир

ООО «Компания Медиком»

(наименование получателя платежа)

7 7 0 7 5 8 1 0 0 0

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 6 0 0 2 8 0 0 0 0 6 1 1

(номер счета получателя платежа)

в ОАО «Банк Москвы» БИК 0 4 4 5 2 5 2 1 9

(наименование банка получателя платежа)

Номер корр./счет банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 2 1 9

«Проблемы женского здоровья»

(подписка на журнал)

с № _____ по № _____

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « ____ » _____ 200 ____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: ОТ ОБЩИХ ПРИНЦИПОВ К КОНКРЕТНОМУ ПАЦИЕНТУ

В статье проанализированы основные принципы терапии больных артериальной гипертонией (АГ), сформулированы цели лечения, преимущества и недостатки препаратов пяти основных классов антигипертензивных средств. Определены подходы к проведению комбинированной антигипертензивной терапии, в том числе и с применением фиксированных комбинаций. Отмечено, что ключевым фактором успешной терапии больных АГ является их высокая приверженность к проводимому лечению, а также умение врача принимать правильные решения при подборе антигипертензивных препаратов, их дозы и комбинации.

Ключевые слова: артериальная гипертония, терапия, приверженность.

The article analyzes main principles of treatment of patients with arterial hypertension (AH), formulates the purpose of treatment, advantage and shortcomings of five different classes of antihypertensive medications. Approaches to the antihypertensive treatment, including administration of fixed combinations, are described. It was marked that the key factor of successive treatment of patients with AH is their adherence to the therapy and doctor's mastery to carry out proper decisions in matching of antihypertensive medications, its doses and combinations.

Key words: arterial hypertension, therapy, adherence.

М.Г.Бубнова¹,

Р.Т.Сайгитов²

¹ГНИЦ профилактической медицины,
Москва;

²Городская клиническая больница № 59,
Москва



**Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

Бубнова

Марина Геннадьевна,

доктор медицинских

наук, профессор,

ведущий научный

сотрудник отдела

реабилитации

и вторичной

профилактики сердечно-

сосудистых заболеваний

ГНИЦ

профилактической

медицины

Адрес: 101990 Москва,

Петроверигский пер., 10

Россия относится к странам с наиболее высокой распространенностью артериальной гипертонии (АГ): повышенное артериальное давление (АД) имеют 42,5 млн. человек, т.е. около 40% взрослого населения России [1]. Распространенность этого заболевания с возрастом увеличивается и у пожилых людей достигает 80%. Вместе с тем в России эффективно лечатся от АГ только 17,5% женщин и 5,7% мужчин [2]. Тревожной остается ситуация и с осведомленностью населения: более 60% мужчин и 40% женщин не знают о наличии у них АГ. Это в значительной степени обусловлено бессимптомным течением заболевания, хотя известно, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выше популяционного при АД >115/75 мм рт. ст., и при повышении АД на каждые 20/10 мм рт. ст. он удваивается [2]. Адекватный контроль АД – самый эффективный путь как профилактики развития самой АГ, так и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений этого заболевания. Хорошо известно, что нормализация АД приводит к снижению риска развития смертельного и несмертельного мозгового инсульта на 42%; коронарных событий – 1%, смерти от ССЗ – 21, смерти от всех причин – на 14% [3, 4].

Начало антигипертензивной терапии

Профилактика АГ и любые виды ее терапии начинаются с модификации образа жизни пациента: диетической коррекции, ограничения потребления поваренной соли (до 5 г/сут), оптимизации физической активности, сокращения (и даже полного отказа) от употребления алкоголя. Эти методы немедикаментозной коррекции АД применимы к пациентам при любой степени повышения АД.

Выбор медикаментозной антигипертензивной терапии больного с АГ должен основываться исключительно на значениях АД, наличии или отсутствии факторов риска ССЗ, признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [5]. Выявление этих факторов позволяет стратифицировать пациентов с АГ по категориям сердечно-сосудистого риска и, как результат, позволяет определить тактику их ведения (табл. 1).

Стратификация риска у больных АГ
(Национальные рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии», 2008 г. [6])

Дополнительные характеристики	АД (систолическое/диастолическое), мм рт. ст.			
	Высокое нормальное (130–139/85–89)	АГ 1 степени (140–159/90–99)	АГ 2 степени (160–179/100–109)	АГ 3 степени ($\geq 180/110$)
Нет ФР	Незначимый	Низкий	Средний	Высокий
1–2 ФР	Низкий	Средний	Средний	Очень высокий
\geq ФР, ПОМ, МС или СД	Высокий	Высокий	Высокий	Очень высокий
АКС	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание. ФР – факторы риска, ПОМ – поражение органа-мишени, МС – метаболический синдром, СД – сахарный диабет, АКС – ассоциированные клинические состояния.

Цели и выбор антигипертензивной терапии

Вопрос о начале медикаментозной антигипертензивной терапии может быть поставлен уже на стадии «предгипертензии» или при «высоком нормальном» АД [5, 6]. Прослеживается определенная закономерность: чем выше у пациента сердечно-сосудистый риск и больше признаков поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний, тем ниже уровень АД, с которого надо начинать лекарственную терапию.

В процессе наблюдения за пациентом врач не должен забывать о возможном усугублении категории риска и утяжелении течения АГ, если он совместно с пациентом не примет меры по коррекции факторов риска самой АГ, не убедится в хорошей приверженности пациента лечению и не назначит эффективную терапию. При лечении пациента с АГ абсолютный приоритет имеют снижение АД до целевого уровня, быстрота достижения этих значений и последующий контроль АД. В исследовании VALUE показано, что более быстрое достижение низкого уровня АД и его последующий адекватный контроль сопряжены с наименьшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ [7].

Цели терапии при лечении пациента с АГ

1. Достижение целевого уровня АД:

- в общей популяции пациентов с АГ – $< 140/90$ мм рт. ст. (при хорошей переносимости терапии возможно снижение АД и до более низких значений);
- у пациентов с сахарным диабетом (СД) $< 130/80$ мм рт. ст.;
- у пациентов с патологией почек (протеинурия – ниже 1,0 г/сут) – $< 130/80$ мм рт. ст.;
- у пациентов с патологией почек (протеинурия – выше 1,0 г/сут) – ниже 125/75 мм рт. ст.

При достижении целевого уровня АД необходимо учитывать нижнюю границу снижения АД до 110/70 мм рт. ст. Особенно не рекомендуется снижать диастолическое АД менее 60 мм рт. ст. из-за плохого прогноза.

2. Воздействие на другие факторы риска: СД, дислипидемия, курение, ожирение и т. д.

3. Профилактика и лечение поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний.

4. Конечная цель – улучшение отдаленного прогноза, т.е. максимальное снижение риска развития ССЗ и смерти от этой причины, улучшение качества и продолжительности жизни пациентов.

Успешное лечение АГ во многом зависит от правильного выбора тактики ведения пациента и назначения ему конкретного антигипертензивного препарата на старте лечения. Чтобы антигипертензивная терапия была клинически эффективной, необходимо:

- выбирать антигипертензивный препарат с учетом показаний, противопоказаний и наличия сопутствующей патологии;
- применять для стартового лечения АГ одну из стратегий:

1) монотерапия низкой дозой антигипертензивного препарата (для снижения риска развития побочных эффектов);

2) комбинация двух антигипертензивных препаратов в низких дозах с разным механизмом действия (в случае, если АД превышает целевой уровень на 20/10 мм рт. ст., например, при АД $> 160/100$ мм рт. ст. или $> 150/90$ мм рт. ст. у пациентов с СД и хронической нефропатией);

- выбирать антигипертензивные препараты пролонгированного действия, обеспечивающие эффективное снижение АД в течение 24 часов при однократном ежедневном приеме;

- выбирать рациональные комбинации низких, средних и полных доз антигипертензивных препаратов с целью максимального снижения АД и хорошей переносимости;

- при недостаточном эффекте или плохой переносимости антигипертензивного препарата вместо увеличения дозы осуществлять его полную замену на препарат другого класса антигипертензивных средств;

- выбирать антигипертензивные препараты с благоприятным или нейтральным действием на факторы атеротромбогенеза;

- выбирать антигипертензивные препараты с органопротективными свойствами, выражающимися не только в предупреждении поражения органов-мишеней, но и в регрессии уже имеющихся поражений;

- сочетать антигипертензивные препараты с препаратами, корригирующими другие коронарные факторы риска, прежде всего с дезагрегантами, гиполипидемическими и гипогликемическими препаратами.

В современных рекомендациях указывается на целесообразность постепенного снижения АД на фоне лекарственной терапии у большинства пациентов с целью предотвращения ортостатической гипотонии. Это обеспечивает достижение целевого значения АД в течение нескольких недель. Однако допускается и интенсивная стратегия снижения АД, но не для пожилых, больных СД и автономной дисфункцией, т.е. у лиц, наиболее склонных к ортостатической гипотонии. Предполагается, что более быстрое снижение АД повышает приверженность пациентов к терапии и уменьшает количество визитов в клинику. Однако смена тактики антигипертензивной терапии при условии ее хорошей переносимости все же рекомендуется не ранее, чем через 4–6 недель, так как известно, что продолжительность достижения целевого АД составляет 6–12 недель.

Выбор лекарственного препарата

В качестве препарата выбора для начала терапии больных АГ американские эксперты рекомендуют использовать для большинства пациентов тиазидный диуретик [8]. Если в качестве антигипертензивного препарата первой линии используется средство другого класса, то тиазидный диуретик рекомендовано добавлять в качестве второго компонента комбинированной терапии. Для отдельных пациентов выбор антигипертензивного средства первой линии определяется имеющимися у них факторами риска и ассоциированными состояниями.

Европейские и российские эксперты рекомендуют либеральный подход к выбору антигипертензивных препаратов, оставляя за врачом право свободного выбора препарата из любого класса [6, 9]. При этом тиазидные диуретики рассматриваются как равные среди пяти основных классов лекарственных средств, рекомендованных для терапии больных АГ. Такой подход также считается обоснованным, поскольку в настоящее время между классами антигипертензивных препаратов не выявлено каких-либо значимых различий в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений АГ.

Постоянно расширяющийся арсенал антигипертензивных препаратов дает возможность врачу индивидуализировать лекарственную терапию. В настоящее время в его распоряжении имеются следующие классы препаратов: диуретики (тиазидные и тиазидоподобные), β -адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов (АИР), α_1 -адреноблокаторы и др. АИР и α_1 -адреноблокаторы присутствуют только в рекомендациях ВНОК, поскольку, по мнению зарубежных экспертов, в настоящее время нет достаточных доказательств в пользу их широкого применения при лечении больных АГ.

Диуретики. Этот класс включает в себя тиазидные и тиазидоподобные (гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид), петлевые (фуросемид) и калийсберегающие (спиронолактон, эплерен, амилорид, триамтерен) диуретики. Сегодня, когда речь идет о диуретиках, применяемых для лечения АГ, почти всегда имеют в виду тиазидные и тиазидоподобные диуретики в низкой дозе (например, гидрохлортиазид в дозе до 25 мг).

Положительные аспекты применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в низкой дозе при АГ следующие:

- достаточно выраженный антигипертензивный эффект (снижение АД на 10–20/5–15 мм рт. ст.);
- доказанное положительное влияние на конечные точки (снижение риска сердечно-сосудистых осложнений);
- возможность регресса признаков гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ);
- усиление эффекта других антигипертензивных препаратов;
- восполнение потери кальция и благоприятное влияние на остеопороз;
- хорошая переносимость и низкая стоимость.

Возможные отрицательные последствия применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (преимущественно в высокой дозе):

- влияние на уровень электролитов в периферической крови, что требует тщательного контроля уровня калия и натрия;
- неблагоприятное влияние на липидный спектр крови и чувствительность к инсулину;
- повышение уровня мочевой кислоты;
- удлинение интервала Q–T (при приеме индапамида).

Взаимодействие тиазидных диуретиков с транспортными системами дистальных канальцев обеспечивает выраженность их действия на водно-электролитный гомеостаз, что, в большинстве случаев, следует признать полезным для пациентов, страдающих от АГ. Так, например, снижение сывороточной концентрации натрия при применении тиазидного диуретика определяет уменьшение перегрузки объемом левого желудочка и склонности к вазоспазму, коррекция гиперкалиемии значительно повышает безопасность ИАПФ и БРА, особенно в составе фиксированных комбинаций, предупреждение накопления хлори-ионов увеличивает реабсорбцию кальция. Вместе с тем есть и некоторые отрицательные стороны терапии с использованием препаратов этого класса. Применение тиазидных диуретиков в неадекватных дозах (эквивалентных дозе гидрохлортиазида 100 и более мг) может вызывать угрожающую жизни гипонатриемию. Тиазид-индуцированную гипонатриемию наблюдают чаще на амбулаторном этапе, когда пациент самостоятельно, без участия врача корректирует дозу и режим приема препарата. Факторы, предрасполагающие к тиазид-индуцированной гипонатриемии:

- пожилой возраст;
- когнитивные расстройства;
- недостаточное питание (употребление малого количества пищи, недостаточное поступление электролитов в организм);
- одновременный прием препаратов, стимулирующих секрецию антидиуретического гормона (некоторые противосудорожные, снотворные и антидепрессанты);
- одновременный прием петлевых диуретиков в больших дозах.

Другим отрицательным результатом бесконтрольного применения диуретиков в высоких дозах является гипокалиемия, причиной которой может быть также одновременный прием петлевых диуретиков или наличие нераспознанного первичного гиперальдостеронизма. Необходимо отметить, что

гипокалиемия в результате применения тиазидного диуретика чаще возникает именно у женщин, за исключением случаев тяжелой гипокалиемии (<3,0 ммоль/л), которые регистрируются крайне редко как у мужчин, так и у женщин [10]. Устраняется этот побочный эффект терапии приемом калийсодержащих препаратов, предотвращающих также увеличение риска развития СД 2 типа и эректильной дисфункции. Для уменьшения гипокалиемии, индуцированной диуретиками, целесообразно использовать их в низких дозах, уменьшить потребление натрия до 2,5 мг/сут и увеличить потребление калия, комбинировать диуретик с ИАПФ или БРА. Нежелательно назначать тиазиды при сниженной функции почек, низком сердечном выбросе (вместо фуросемида), подагре, беременности и дислипидемии. В большей степени диуретики эффективны при низкорениновой объемзависимой АГ, у лиц пожилого и старческого возраста, женщин, больных СД, ожирением и остеопорозом, при изолированной систолической АГ. Показанием к назначению петлевых диуретиков являются хроническая почечная недостаточность (ХПН) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Блокаторы альдостероновых рецепторов рекомендуются при лечении АГ исключительно у больных с ХСН и после инфаркта миокарда (ИМ), но не рекомендуются у пациентов АГ с ХНП.

Одним из наиболее изученных тиазидных диуретиков является гидрохлортиазид – препарат, благодаря которому стало возможным обосновать необходимость постоянной антигипертензивной терапии. Сделать это удалось в рамках многоцентровой программы HDPF (Hypertension Detection and Follow-up Program), включавшей около 11 тыс. больных ранее нелеченной АГ в возрасте от 30 до 69 лет [11]. Пациентов рандомизировали к общепринятой на момент начала исследования схеме антигипертензивной терапии (прием антигипертензивного препарата при наличии клинических показаний) или постоянному приему антигипертензивных препаратов, обеспечивавших поддержание величины диастолического АД <90 мм рт. ст. Большинство пациентов, включенных в программу HDPF, получали в течение пяти лет гидрохлортиазид (другие антигипертензивные препараты присоединяли при необходимости). Вопреки исходным представлениям о том, что постоянный прием антигипертензивных препаратов, особенно – обладающих диуретическим эффектом, плохо переносится больными, более 80% пациентов, рандомизированных к непрерывной антигипертензивной терапии, оказались приверженными ей, и более чем

у 75% из них было достигнуто целевое диастолическое АД [11]. Более того, было установлено, что постоянная антигипертензивная терапия с применением гидрохлоротиазида позволяет добиться значительного снижения показателя общей смертности по сравнению с теми, кто получал антигипертензивную терапию эпизодически; это различие оставалось статистически значимым независимо от исходной степени повышения АД, возраста, пола и расы [12]. Прогностические преимущества постоянной антигипертензивной терапии объяснялись в первую очередь снижением АД [13]. Снижение сердечно-сосудистой смертности во многом достигалось за счет уменьшения количества мозговых инсультов — одного из наиболее прогностически неблагоприятных осложнений АГ. Число мозговых инсультов у больных, постоянно принимавших антигипертензивные препараты, составило 1,9 на 100 человек, в группе, принимавшей их эпизодически — 2,9 на 100 человек [14]. Кроме того, постоянное применение гидрохлоротиазида позволило добиться регресса ЭКГ-признаков ГЛЖ у 54% больных основной группы, что существенно больше, чем в группе больных, принимавших антигипертензивные препараты эпизодически (42%; $p < 0,01$) [15].

Тиазидные диуретики заняли приоритетное место в лечении изолированной систолической АГ. Первое обоснование этого было получено в известном исследовании SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Program), в котором участвовали более 4 тыс. больных изолированной систолической АГ в возрасте старше 60 лет. Все они были рандомизированы к приему тиазидного диуретика (хлорталидон 12,5–25 мг) или плацебо. И в основной, и в контрольной группах допускали присоединение атенолола или резерпина. Срок наблюдения составил пять лет. В качестве первичной конечной точки рассматривали любое впервые возникшее сердечно-сосудистое осложнение. В результате исследования было показано, что назначение тиазидного диуретика сопровождалось уменьшением частоты основных сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, было зарегистрировано снижение количества транзиторных ишемических атак — на 25%, а также общей (на 13%), сердечно-сосудистой (на 20%), цереброваскулярной (на 29%) и коронарной (на 15%) смертности [16]. Интересно, что достигнутое улучшение сердечно-сосудистого прогноза сохранялось и спустя 14 лет после окончания исследования [17].

Результаты исследования SHEP оказали существенное влияние на практику лечения изолированной систолической АГ. Так, опрос, проведен-

ный среди терапевтов США спустя четыре года после публикации первых результатов исследования, показал, что более 60% из них ведут пациентов с изолированной систолической АГ по схеме, отработанной в исследовании SHEP [18]. Особенно существенное улучшение прогноза при назначении тиазидного диуретика было отмечено в группе пожилых больных с несколькими ассоциированными факторами риска [19]. Кроме того, оказалось, что прием диуретика позволил уменьшить риск ишемического инсульта на 37%, геморрагического инсульта – на 54%. Вероятность возникновения лакунарного инсульта снижалась на 47%, эмболического инсульта – на 44%. Снижение риска развития геморрагических инсультов под действием диуретика было отмечено уже через год терапии, ишемических инсультов – спустя два года [20].

Несмотря на появление новых высокоэффективных антигипертензивных препаратов, тиазидные диуретики в целом и гидрохлортиазид, в частности, сохраняют позиции в лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, в том числе АГ (см. рис.).

Бета-адреноблокаторы. Этот класс остается одним из важнейших классов препаратов, применяемых для лечения АГ и других ССЗ. Индивидуальные различия БАБ определяются их селективностью по отношению к β_1 -адренорецепторам и наличием внутренней симпатомиметической активности (ВСА). К неселективным БАБ без ВСА относятся такие препараты, как надолол, пропранолол, тимолол, соталол; неселективные с ВСА – пиндолол, окспренолол, пенбутолол; селективные без ВСА – атенолол, эсмолол, метопролол, бисопролол, бетаксол, небиволол; селективные с ВСА – ацебутолол; с α -адреноблокирующей активностью – лабеталол, карведилол. Примерно 60% больным АГ удается достичь целевого уровня АД на монотерапии

БАБ, что сопоставимо с эффектом препаратов других классов антигипертензивных средств.

К числу положительных аспектов применения БАБ у больных АГ можно отнести:

- выраженный антигипертензивный эффект, который пропорционален начальному уровню АД (в среднем снижение АД на 24/15 мм рт. ст.);
- длительный опыт применения;
- возможность регресса ГЛЖ;
- влияние на «твердые» конечные точки (снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и летальности) и эффективность для вторичной профилактики ИМ и инсульта;
- широкие возможности для комбинированного применения;
- низкая стоимость.

Возможные отрицательные последствия применения БАБ (особенно неселективных):

- ухудшение липидного профиля и снижение чувствительности к инсулину;
- ухудшение течения хронических обструктивных заболеваний легких (за счет блокады β_2 -адренорецепторов);
- утяжеление симптомов заболевания, связанного с окклюзивным поражением периферических артерий;
- потенцирование гипогликемических эффектов гипогликемических препаратов;
- синдром отмены и нежелательные центральные эффекты.

БАБ показаны больным АГ, страдающим стенокардией, перенесшим ИМ, имеющим признаки ХСН (с титрованием дозы), тахикардию. Не показаны БАБ при АВ-блокаде II–III степени, бронхиальной астме и атеросклерозе периферических артерий.

Блокаторы кальциевых каналов. В настоящее время дигидропиридиновые БКК первого поколе-



Рисунок. Позиции гидрохлортиазида в лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний

ния — коротко действующие — полностью вытеснены современными пролонгированными формами (амлодипин, лизинапидил, фелодипин, исрадипин, никардипин SR, нифедипин SR/GITS). Дигидропиридиновые БКК нередко оказываются в более выгодном положении, чем недигидропиридиновые (дилтиазем, верапамил), поскольку для этих препаратов увеличение дозы не лимитировано урежением частоты сердечных сокращений и, в целом, кардиодепрессорным эффектом.

Положительные аспекты применения БКК при АГ:

- выраженная антигипертензивная активность (чем выше уровень АД, тем значительней его снижение);
- хорошее вазо- и кардиопротективное действие (в т.ч. регресс ГЛЖ);
- доказанная антиатеросклеротическая активность;
- метаболическая нейтральность;
- влияние на «твердые» конечные точки (снижение риска ССЗ, инсульта и летальности, влияние недигидропиридиновых БКК на снижение частоты повторных ИМ);
- положительное воздействие на структурные изменения сердечно-сосудистой системы;
- хороший антиангинальный и антиишемический эффект;
- относительно хорошая переносимость.

Возможные отрицательные последствия применения БКК:

- наличие дозоограничивающего эффекта;
- вероятность избыточной вазодилатации и развитие периферических отеков;
- нарушение проводимости при приеме недигидропиридиновых БКК.

Дигидропиридиновые БКК обеспечивают максимальное снижение АД при низкорениновой объемзависимой АГ, у пожилых людей, больных с изолированной систолической АГ, стенокардией, атеросклерозом периферических и сонных артерий. Недигидропиридиновые БКК показаны при сочетании АГ с суправентрикулярной тахикардией. Нежелательно назначать БКК при ХСН, выраженной тахикардии (для дигидропиридинов) и АВ-блокаде II–III степени (для недигидропиридинов).

Ингибиторы АПФ. Основной точкой приложения действия ИАПФ является подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которой отводится важнейшая роль в регуляции АД. Повышенная секреция ренина и связанных с ним метаболитов, в первую очередь

ангиотензина II, ведет не только к развитию АГ, но и не связанному непосредственно с повышением АД повреждению органов-мишеней, ремоделированию сердца и сосудов.

В зависимости от особенностей метаболизма и путей элиминации ИАПФ подразделяются на три класса: класс I — липофильные лекарства, неактивные метаболиты которых имеют почечный путь выведения (каптоприл); класс II — липофильные пролекарства, выводящиеся преимущественно через почки (квинаприл, эналаприл, периндоприл и др.) или имеющие двойной путь элиминации — печеночный и почечный (фозиноприл, моэксиприл, рамиприл, трандолаприл); класс III — гидрофильные лекарства, не метаболизирующиеся в организме и выводящиеся почками в неизменном виде (лизиноприл).

Положительные аспекты применения ИАПФ при АГ:

- выраженная антигипертензивная активность;
- кардиопротективные эффекты (регресс ГЛЖ, улучшение диастолической функции левого желудочка, предупреждение апоптоза кардиомиоцитов при перегрузке сердца давлением);
- вазопротекция (подавление пролиферации гладкомышечных клеток артерий и увеличение их просвета, улучшение функции эндотелия за счет повышения высвобождения оксида азота, простациклина и снижения секреции эндотелина-1, увеличение «податливости» артериальной стенки);
- нейрогуморальные эффекты (снижение уровня ангиотензина II, альдостерона, катехоламинов и вазопрессина, активация калликреин-кининовой системы, повышение концентрации предсердного натрийуретического фактора в крови и миокарде);
- нефропротекция;
- антиатеросклеротические эффекты, которые связаны с антипролиферативным действием — подавлением роста и миграции гладкомышечных клеток сосудистой стенки, противовоспалительным действием, способностью подавлять окислительный стресс, улучшать функцию эндотелия;
- антитромботический эффект (снижение концентрации ингибитора тканевого активатора пламиногена типа 1, агрегационной активности тромбоцитов за счет повышения продукции оксида азота и простациклина);
- благоприятные метаболические эффекты (улучшение метаболизма глюкозы за счет повышения чувствительности периферических тканей к инсулину; нейтральный эффект на систему транспорта холестерина).

Возможные отрицательные последствия применения ИАПФ:

- появление кашля (13–25%), особенно часто у женщин;
- компенсаторная задержка ионов натрия и воды, что ослабляет антигипертензивный эффект ИАПФ (желательно применять с диуретиками);
- азотемия, нарушение функции почек – повышение креатинина (чаще встречается при единственной почке со стенозом почечной артерии и двустороннем стенозе почечных артерий, а также может быть маркером скрытой патологии почек и их сосудов, осторожность приема при почечной недостаточности);
- ангионевротический отек (очень редко и обычно на первых этапах приема препарата);
- гипотония – феномен первой дозы (у пациентов с ренинзависимой АГ, принимающих диуретики и находящихся в состоянии гиповолемии).

Антигипертензивная активность назначаемого пациенту ИАПФ зависит от уровня ренина в крови: при высокой активности ренина реакция АД будет трехфазной (1 – резкое снижение АД до уровня гипотонии, 2 – повышение АД и далее стабильное, но менее выраженное, чем в начале, 3 – снижение АД с максимальным ответом через 2–4 недели), тогда как при нормальном и низком уровне ренина отмечается постепенное пролонгированное снижение АД.

Опыт применения ИАПФ показывает, что у части больных при длительном применении после начального снижения синтеза ангиотензина II в дальнейшем (приблизительно через месяц) может развиваться феномен «ускользания ответа» за счет возвращения уровня ангиотензина II к исходным значениям (т.е. уровню до начала лечения). Развитие этого феномена связывают с существованием альтернативного, независимого от АПФ, пути образования ангиотензина II с участием химазы, конвертирующей ангиотензин I в ангиотензин II, минуя АПФ.

Чтобы не допустить вышеперечисленных отрицательных последствий, за 24 часа до начала лечения ИАПФ целесообразно снижать дозы диуретиков или отменить их (особенно у больных с АГ с сердечной недостаточностью); начинать лечение с низких доз (особенно при ХПН, у пожилых с распространенным атеросклерозом); на начальных этапах контролировать АД в период максимального действия препарата; определять уровень креатинина в первые 3–5 дней, затем раз в 3–6 месяцев, при патологии почек назначать препарат с двойным путем выведения; во избежание развития гиперкалиемии не назначать препараты калия и обязательно соблюдать низкосолевою диету.

ИАПФ являются препаратами выбора для лечения диабетической нефропатии (особенно при СД 1 типа и протеинурии), ввиду их способности уменьшать как внутриклубочковое давление, так и гипертензию за счет расширения выносящей (эфферентной) артериолы клубочков. Дискутируется вопрос о применении ИАПФ на стадии ХПН, поскольку имеются данные об увеличении при применении препаратов этого класса уровня креатинина и калия в периферической крови. Раннее повышение уровня креатинина (более чем на 20% в течение первой недели после назначения ИАПФ) на фоне выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации – абсолютное показание для отмены препарата. Эффективны ИАПФ у больных АГ с признаками сердечной недостаточности, дисфункцией левого желудочка, после перенесенного ИМ.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II. Это один из новых и наиболее динамично развивающихся классов антигипертензивных средств. Благодаря пополняющимся в последние годы данным из экспериментальных и клинических исследований мнение о БРА резко изменилось. Механизм антигипертензивного действия БРА двойной: прямой – селективное устранение эффектов ангиотензина II через АТ₁-рецепторы и опосредованный – усиление эффектов ангиотензина II через АТ₂-рецепторы.

БРА, избирательно блокируя АТ₁-рецепторы, предотвращают большинство отрицательных эффектов ангиотензина II (вазоконстрикцию, пролиферацию гладкомышечных клеток, гипертрофию клеток, активацию противовоспалительных цитокинов). В то же время положительные эффекты ангиотензина II антиатерогенного характера (вазодилатация, антипролиферативное действие, апоптоз, увеличение продукции оксида азота), осуществляемые через стимуляцию АТ₂-рецепторов, сохраняются.

Существует несколько классификаций БРА, среди которых наибольшее практическое значение имеет их разделение на класс активных лекарств (эпросартан, ирбесартан, валсартан, телмисартан) и класс пролекарств (лосартан, кандесартан). Разграничение БРА по механизму связывания с рецепторами ангиотензина II (конкурентное – лосартан, эпросартан и неконкурентное – валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан), очевидно, не имеет клинического значения.

Положительные аспекты применения БРА при АГ:

- выраженная антигипертензивная активность;

- метаболическая нейтральность;
- кардио-, вазо- и нефропротективное действие;
- снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и предупреждение развития СД;
- отсутствие ограничений по применению у пациентов с сопутствующими заболеваниями (ГЛЖ, СД, хроническими обструктивными болезнями легких);
- применение у пациентов с индивидуальной непереносимостью ИАПФ;
- благоприятный профиль побочных эффектов, близкий к плацебо;
- отсутствие синдрома отмены.

Одно из важных достоинств БРА – их нефропротективные свойства, которые позволяют назначать препараты этого класса при нефропатии, связанной с СД 2 типа, при диабетической микроальбуминурии и протеинурии. С осторожностью применять БРА следует при гиперкалиемии, двустороннем стенозе почечных артерий.

В силу особенностей своего действия БРА имеют ряд доказанных и предполагаемых преимуществ перед ИАПФ: первые более полно и продолжительно ингибируют неблагоприятные эффекты ангиотензина II, опосредованные АТ₁-рецепторами, при одновременной стимуляции АТ₂-рецепторов (чего нет у ИАПФ), что приводит к дополнительному сосудорасширяющему и антипролиферативному эффекту. На фоне приема БРА не наблюдается повышение уровня брадикинина, субстанции Р, что позволяет избежать таких побочных явлений, связанных с назначением ИАПФ, как сухой кашель и аллергический отек. Эффект «первой дозы» (постуральная гипотония) при лечении БРА менее выражен (менее 1%), чем при лечении ИАПФ, реже развивается гиперкалиемия (менее чем 1,5% больных).

Комбинированная терапия. Нередко используемая в практике стратегия монотерапии требует от врача кропотливого поиска оптимального для больного антигипертензивного препарата с частой сменой лекарств и их дозировок. Это может лишить врача и больного уверенности в успехе, что в конечном счете ведет к низкой эффективности лечения и плохой приверженности пациента к проводимой терапии. Особенно это актуально для больных с мягкой и умеренной АГ, большинство из которых не испытывают дискомфорта от повышения АД и не мотивированы к лечению. Для достижения целевых значений АД большинству пациентов требуется 2 и более антигипертензивных препарата. Комбинированная терапия (прежде всего в

виде фиксированных комбинаций) имеет ряд преимуществ:

- воздействие на различные патогенетические механизмы развития АГ (в формировании АГ участвует несколько механизмов);
- потенцирование и пролонгирование антигипертензивных эффектов препаратов (ответ на лечение до 80%) за счет их аддитивного или синергического действия, нейтрализации контррегуляторных механизмов, повышающих АД;
- снижение риска побочных явлений из-за уменьшения дозы и возможности противодействия нежелательным явлениям одного препарата другим;
- усиление органопротективных свойств лекарственных средств;
- простота титрования, назначения, оптимальный и безопасный режим дозирования;
- удобство приема для больного и увеличение его приверженности к лечению (в т.ч. за счет сокращения количества принимаемых таблеток);
- уменьшение стоимости лечения АГ.

Некоторые комбинации считаются более рациональными, и их часто обозначают как эффективные (например, диуретик + ИАПФ или диуретик + БРА). К менее предпочтительным комбинациям можно отнести: диуретик + БКК, БКК + АИР; БАБ + ИАПФ; ИАПФ + БАР; ИАПФ + α_1 -адреноблокатор. К числу нерекомендуемых комбинаций на сегодняшний день отнесены: диуретик + БАБ, БАБ + БКК (верапамил/дилтиазем); БКК (дигидропиридины) + α_1 -адреноблокатор; ИАПФ + калийсберегающий диуретик.

Комбинированная терапия (в т.ч. с применением фиксированной комбинации) имеет и свои недостатки:

- неизменяемость доз компонентов, что предполагает отсутствие гибкости в лечении пациента, которая может быть необходима при подборе индивидуального режима при многокомпонентной терапии;
- ограничение в подборе компонентов (пациенту может быть назначен ненужный препарат);
- трудности в идентификации нежелательных явлений;
- незнание компонентов препарата.

Следует отметить, что стратегия комбинированной антигипертензивной терапии отработывалась во многом с использованием именно гидрохлоротиазида – присоединение этого препарата к терапии, включающей препараты других классов антигипертензивных средств, практически во всех исследованиях приводило к дополнительному сни-

жению АД. В целом использование гидрохлоротиазида в качестве второго или третьего препарата в составе комбинаций всегда позволяет приблизить АД к целевым величинам.

Причины неэффективности терапии больных АГ

В тех случаях, когда на фоне трех антигипертензивных препаратов, включая тиазидный диуретик, в дозах, близких к максимальным, не удается достичь целевого АД, врач сталкивается с рефрактерной (резистентной) АГ. Среди основных причин истинной рефрактерной АГ можно выделить следующие: невыявленные вторичные формы АГ, низкая приверженность пациента к лечению, прием нерациональных комбинаций или необоснованно низкие дозы антигипертензивных препаратов, нарушение рекомендаций по изменению образа жизни (прибавление веса, злоупотребление алкоголем, продолжение курения, избыточное потребление соли), неадекватную терапию диуретиками, прогрессирование ХПН. Нельзя забывать о «псевдорезистентности», к которой относят изолированную офисную АГ («гипертония белого халата»), использование при измерении АД манжетки несоответствующего размера.

Частыми ошибками врача, приводящими к неэффективности антигипертензивной терапии, являются:

- неправильный выбор класса антигипертензивных препаратов;
- неправильный выбор конкретного лекарства для конкретного пациента;
- неадекватность назначаемых доз препарата;
- недостаточное использование комбинированной терапии;
- низкая приверженность пациентов к терапии и их плохая информированность о целесообразности проводимого лечения и необходимости постоянно принимать антигипертензивные препараты, а также отсутствие динамического наблюдения за пациентом.

Низкая приверженность к лечению считается одной из наиболее частых причин развития резистентной гипертонии. Более чем 50% пациентов, которые страдают резистентной АГ, не выполняют рекомендации по приему антигипертензивных препаратов и не соблюдают диету. Факторы, влияющие на приверженность к лечению, часто индивидуальны и требуют особого внимания врача. Вопрос обеспечения хорошей приверженности пациента с АГ к лечению является одним из наиболее сложных для лечащего врача. «Хуже» лечатся, как правило, молодые и очень пожилые, лица мужского пола, с мягкой и умеренной АГ, не состоящие в браке, курящие и употребляющие избыточное количество соли, алкоголя.

Существенную роль в дальнейшей судьбе пациента часто играет удачный выбор первоначальной тактики медикаментозного лечения АГ у пациента. К факторам, снижающим приверженность пациента к терапии, относят большое количество принимаемых таблеток, сложный прием их дозирования, многократность приема в день, регламентированное время приема препарата, его стоимость, нежелательные явления, часто возникающие уже в самом начале применения препарата. Следует учитывать и количество визитов пациента к врачу (оно повышается при неэффективности терапии), время, проведенное в ожидании приема врача и затраченное на обследование пациента, а также личные взаимоотношения врача и пациента.

Достижение и поддержание целевых уровней АД у пациента требуют длительного врачебного наблюдения с регулярным контролем выполнения пациентом рекомендаций по изменению образа жизни и соблюдению режима приема назначаемых антигипертензивных препаратов, а также коррекции терапии и оценки ее безопасности и переносимости.

Таким образом, сегодня клиническая практика располагает эффективными антигипертензивными препаратами, что позволяет надеяться, что их применение позволит существенно улучшить ситуацию с АГ в России и улучшить прогноз жизни пациентам и их качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Распространенность артериальной гипертонии среди населения России. Укрепление здоровья и профилактика заболеваний 2001; 2: 3–7.
2. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. Lancet 2002; 360: 1903–13.
3. Collins R., Peto R., MacMahon S., et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trial in their epidemiological context. Lancet 1990; 335(8693): 827–39.

4. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272–98.
5. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003; 21(6): 1011–53.
6. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. – М., 2008. – С. 19–56.
7. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E., et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363(9426): 2049–51.
8. Chobanian A., Bakris G., Black H., et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
9. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105–87.
10. Toner J.M., Ramsay L.E. Thiazide-induced hypokalaemia; prevalence higher in women. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18(3): 449–52.
11. Taylor J. The hypertension detection and follow-up program: a progress report. *Circ Res* 1977; 40(5):106–9.
12. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. II. Mortality by race-sex and age. *Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA* 1979; 242(23): 2572–7.
13. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242(23): 2562–71.
14. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. *JAMA* 1982; 247(5): 633–8.
15. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. Prevention and reversal of left ventricular hypertrophy with antihypertensive drug therapy. *Hypertension* 1985; 7(1): 105–12.
16. SHEP Cooperative Research Study Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
17. Sutton-Tyrrell K., Wildman R., Newman A., et al. Extent of cardiovascular risk reduction associated with treatment of isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2728–31.
18. Ramakrishna G., Schechter C.B., Phillips R. Diagnosis and treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: results of a survey four years post-SHEP. *Am J Geriatr Cardiol* 1997; 6: 21–36.
19. Ferrucci L., Furberg C.D., Penninx B.W., et al. Treatment of isolated systolic hypertension is most effective in older patients with high-risk profile. *Circulation* 2001; 104: 1923–6.
20. Perry H.M.Jr., Davis B.R., Price T.R., et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2000; 284: 465–71.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН. НАЙДЕН ЛИ ПРАВИЛЬНЫЙ ПУТЬ?

Заболевания, обусловленные атеросклерозом, вносят существенный вклад в показатели смертности у женщин. Некоторые факторы риска определяют развитие этих заболеваний у женщин даже в большей степени, чем у мужчин. Вместе с тем вопросы первичной профилактики ишемической болезни (ИБС) у женщин до конца не решены. Однако не вызывает сомнений тот факт, что мероприятия по снижению уровня холестерина (диета, назначение гиполипидемических средств) позволяют эффективно снижать уровень холестерина у женщин без ИБС. Кроме того, дополнительных преимуществ от назначения статинов, по данным исследования JUPITER, следует ожидать у пациентов без ИБС, но имеющих высокий уровень ($\geq 2,0$ мг/л) С-реактивного белка. Этот фактор риска, по данным эпидемиологических исследований, имеется у каждой пятой женщины в популяции. Результаты исследований по вторичной профилактике ИБС более определены: известно, что применение статинов у женщин снижает риск смерти (от всех причин) на 26%, нефатального ИМ — на 36 и основных неблагоприятных коронарных событий — на 21%.

Ключевые слова: женщины, ишемическая болезнь сердца, профилактика, статины, С-реактивный белок.

Diseases, conditioned by atherosclerosis, play a significant role in mortality rates in women. Several risk factors determine a development of these diseases in women even in a large measure than in men. At the same time, the questions of initial prophylaxis of coronary heart disease (CHD) in women are not solved completely. Obviously, measures dedicated to the decreasing of cholesterol level (a diet, administration of hypoglycemic medications) allow effective normalization of cholesterol in women without CHD. Besides, additional advantages of statins administration, according to the JUPITER trial, appear to be in patients without CHD, having a high level (≥ 2.0 mg/l) of C-reactive protein. One in five women in population has this risk factor, according to the epidemiological studies' data. The results of trials on secondary prophylaxis of CHD are clearer: it's known, that statin administration in women decreases the risk of death (from every reason) up to 26%, non-fatal MI — up to 36%, and main unfavorable coronary events — up to 21%.

Key words: women, coronary heart disease, prophylaxis, statins, C-reactive protein.

М.Г.Глезер

Научно-исследовательский центр ММА им. И.М.Сеченова, Москва; Городская клиническая больница № 59, Москва



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Глезер

Мария Генриховна,
доктор медицинских наук, профессор,
зав. лабораторией функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний ММА им. И.М.Сеченова, ГKB № 59

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

Известно, что заболевания, обусловленные атеросклерозом, возникают у женщин на 10–15 лет позже, чем у мужчин. Основные факторы риска развития этих заболеваний (курение, ожирение, гиподинамия, гиперлипидемия, гипертония) ничем не отличаются у мужчин и женщин. Однако часть факторов могут вносить у женщин в развитие заболеваний вклад уникальный или существенно больший, чем у мужчин. К таковым относят повышение уровня гомоцистеина, С-реактивного белка, триглицеридов и некоторые другие.

В настоящее время для улучшения прогноза в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий рекомендовано использование дезагрегантов — ацетилсалициловой кислоты, гиполипидемических препаратов — статинов. Кроме того, у лиц с установленным диагнозом ИБС, особенно перенесших инфаркт миокарда, рекомендуют обязательное применение ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (периндоприл и рамиприл) и липофильных β -адреноблокаторов (в основном метопролол). Если говорить о вторичной профилактике, т.е. о применении лекарственных средств у лиц с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, то профилактический эффект рекомендованных средств у людей разного пола практически одинаковый. Так, применение ацетилсалициловой кислоты приводит к достоверному снижению смертности при остром коронарном синдроме у лиц, страдающих ИБС, перенесших инсульты.

По данным Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [1] в исследованиях по вторичной профилактике (с установленным диагнозом ИБС), терапия статинами у женщин снижает риск общей смерти на 26%, нефатальных ИМ — на 36 и главных неблагоприятных коронарных событий — на 21%.

Гораздо сложнее обстоят дела с первичной профилактикой. По данным исследования WHI [2], использование ацетилсалициловой кислоты снижает у женщин риск развития инсультов, но не влияет практически на риск развития коронарных событий, во всяком случае, у женщин до 65-летнего возраста. В исследованиях по первичной профилактике нет достаточных доказательств успеха липидснижающей терапии для женщин, в то время как у мужчин отмечено достоверное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта, снижение потребности в реваскуляризации.

В таблице 1 приведены результаты основных исследований, оценивающих мероприятия по снижению уровня холестерина у женщин, не страдающих ИБС. Так, в исследовании Finnish Mental Hospital Study (6 435 женщин) гипохолестеринемическая диета приводила к снижению общего холестерина на 12%, однако не меняла частоту смертей от ИБС [3]. Аналогично в исследовании Minnesota Coronary Survey 4 664 женщины рандомизировали на три группы, одна из которых получала диету с низким содержанием насыщенных жиров и с большим содержанием полиненасыщенных жиров, вто-

рая группа – низкохолестериную и третья – обычную диету. В группах женщин, получавших низкохолестериную диету, холестерин снижался на 15%, но не было достоверного снижения в частоте инфарктов миокарда, внезапных смертей и бессимптомной ишемии по сравнению с теми, кто находился на обычной диете [4].

В рандомизированном исследовании Upjohn Colistepol Study (1 184 женщины) было показано, что лечение в течение трех лет колестеполом приводило к достоверно более выраженному снижению уровня холестерина, чем в группе плацебо, однако различий в частоте смертельных исходов не было [5].

Таким образом, ни диета, ни назначение колестипола не приводили к существенному уменьшению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у женщин.

Первое исследование, продемонстрировавшее возможность успешной первичной профилактики ИБС у женщин – AFCAPS/TECHCAPS [6, 7]. В это исследование были включены 6 605 человек без ИБС, со средним уровнем холестерина, из которых женщины составили всего лишь 15% (997 человек). Показано, что эффект ловастатина на частоту первого большого коронарного события у женщин был даже

Таблица 1

Результаты исследований по применению гиполипидемической терапии в первичной профилактике у женщин

Исход	Исследование	Группа сравнения		Группа лечения		ОР (95% ДИ)
		Число событий	Количество людей	Число событий	Количество людей	
Общая смертность	Colestipol	21	583	20	601	0,92 (0,5–1,69)
	ACAPS	5	227	0	218	0,09 (0,01–1,7)
	AFCAPS/TEHCAPS	7	498	11	499	1,53 (0,6–3,81)
	ALLHAT	–	2540	–	2511	0,98 (0,83–1,17)
	Суммарно	33	3848	31	3829	0,96 (0,62–1,46)
Смертность от ИБС	Colestipol	9	583	10	601	1,08 (0,44–2,63)
	ACAPS	1	227	0	218	0,35 (0,01–8,47)
	AFCAPS/TEHCAPS	0	498	1	499	2,99 (0,12–73,3)
	Суммарно	10	1308	11	1318	1,07 (0,47–2,40)
Нефатальный ИМ	ACAPS	3	227	1	218	0,35 (0,04– 3,31)
	AFCAPS/TEHCAPS	6	498	4	499	0,69 (0,21- 2,28)
	Суммарно	9	725	5	717	0,61 (0,22–1,98)
Главные коронарные события	AFCAPS/TEHCAPS		498		499	0,54 (0,22–1,34)
	ALLHAT					1,02 (0,81–1,28)
	ASCOT-LLA	17	963	19	979	1,10 (0,57–2,12)
	HPS	168	902	130	914	0,76 (0,62–0,94)
	Суммарно	185	4903	149	4903	0,87 (0,69–1,09)
Реваскуляризация	AFCAPS/TEHCAPS	8	498	7	499	0,87 (0,33–2,31)

большим, чем у мужчин, и относительный риск составил 46% против 37%, соответственно. Хотя существенного влияния активной терапии на смертность общую и смертность от ИБС получено не было.

У 10 355 человек из 33 367 пациентов с артериальной гипертонией без ИБС, наблюдавшихся в исследовании ALLHAT [8], оценено влияние правастатина (40 мг) на частоту развития неблагоприятных событий. Различий в частоте общей смертности не было выявлено.

Однако в исследовании ASCOT-LLA было показано, что назначение аторвастатина приводит к достоверному снижению комбинированного показателя нефатального ИМ и фатальной ИБС по сравнению с плацебо на 36% – ОР 0,64 (95% ДИ 0,50–0,83) [9]. Различий в выраженности положительного эффекта у мужчин и женщин не выявлено – ОР 0,90 (95% ДИ 0,53–1,51).

В исследование PROSPER включали пациентов старше 75 лет [10]. Назначение правастатина в группе высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний привело к достоверному ($p = 0,014$) снижению риска сердечно-сосудистых неблагоприятных событий на 15%, вместе с тем положительный эффект проявлялся лишь у мужчин. У женщин правастатин не оказывал положительного влияния. За время наблюдения (в среднем 3,2 лет) в группе плацебо (1 505 женщин) было зарегистрировано 110 случаев инсультов и 194 случая суммарных неблагоприятных событий (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, фатальный и нефатальный инсульт), а в группе правастатина (1 495 женщин) – 109 и 186 случаев, соответственно.

Таким образом, не получено достоверных данных о возможности адекватной профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, не страдающих ИБС. Общее мнение и рекомендации сводятся к тому, что назначение статинов в ка-

честве средств первичной профилактики необходимо лишь у женщин с высоким риском, определенным по системе SCORE, или высоким содержанием ХС или ХС-ЛПНП. Однако, если оценивать риск по Фремингемской шкале или по шкале SCORE, лишь малый процент женщин имеет высокий риск, так как основной вклад в формирование общего сердечно-сосудистого риска имеет возраст. В связи с чем предлагают, например, оценить риск у женщин, а затем транслировать его на возраст в 60 лет и понять, что будет с этой женщиной через определенный промежуток времени, если коррекции имеющихся факторов риска производиться не будет.

Предлагают для более точного определения риска использовать дополнительные факторы, например, СРБ, уровень гомоцистеина или Lp(a).

Надежда на то, что можно будет выделить группу женщин, у которых назначение статинов при проведении первичной профилактике может привести к положительному эффекту, появилась после окончания исследования JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [11].

Целью этого исследования было установление роли статинов, в частности розувастатина (20 мг), в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким риском, определенным по уровню С-реактивного белка (высокий СРБ, т.е. 2,0 мг/л), но не имеющих традиционных показаний к их применению (низкий уровень ЛПНП – < 3,36 ммоль/л, или 130 мг/дл).

Предпосылкой к проведению этого исследования были полученные ранее данные о том, что высокий уровень СРБ сам по себе служит фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Как видно из данных, представленных на рисунке 1, в исследовании Women’s Health Study [12],

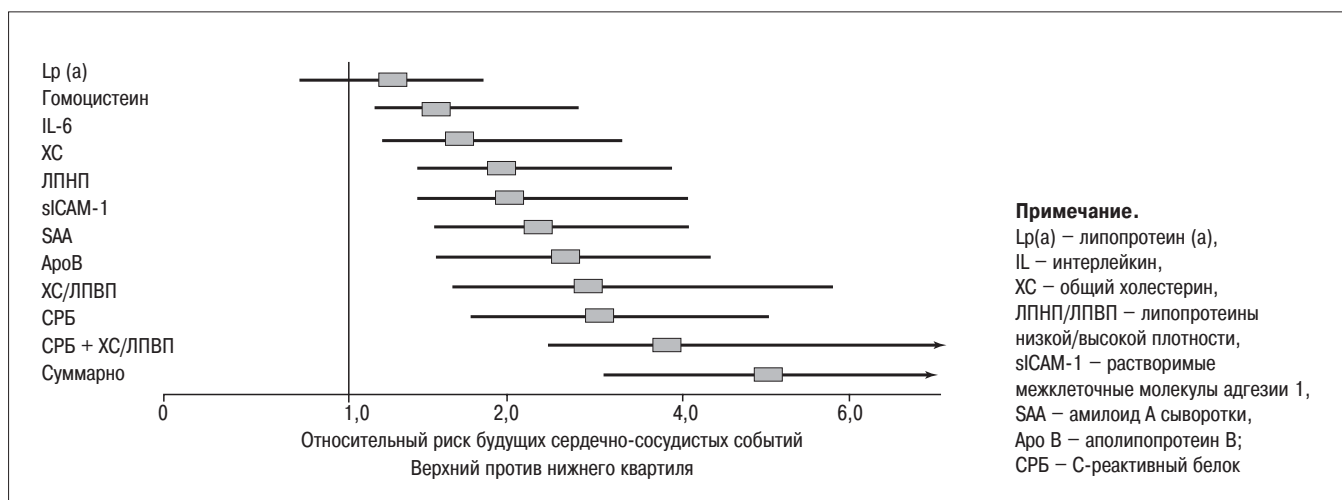


Рисунок 1. Влияние различных факторов на риск возникновения сердечно-сосудистых событий у женщин [12]

в которое были включены 15 745 женщин, не получавших гормонозаместительной терапии, было показано, что высокий уровень СРБ служит одним из наиболее мощных предикторов дальнейших (восемь лет наблюдения) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с классическими и новыми факторами риска, такими как LPA, гомоцистеин, интерлейкин-6 и другие.

По данным Women's Health Study, выживаемость без неблагоприятных событий среди женщин снижается по мере увеличения уровня ЛПНП и высокочувствительного СРБ (вчСРБ) [13]. Как видно из данных, представленных на *рисунке 2*, самая низкая выживаемость была в группе женщин, имевших повышенные значения ЛПНП (выше медианы 124 мг/дл, или 3,2 ммоль/л) и вчСРБ (выше медианы 1,5 мг/л), самая высокая выживаемость — женщины, имевших значения этих параметров ниже медианы. Важно, что более низкая выживаемость без неблагоприятных событий отмечена в группах женщин, имевших повышенный уровень вчСРБ при нормальном уровне ЛПНП, чем у женщин, имевших исключительно повышение ЛПНП при нормальном значении вчСРБ [13].

Итак, исследование JUPITER было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым и многоцентровым [11, 14]. В исследовании приняли участие 24 страны мира. Для наблюдения включали мужчин в возрасте ≥ 50 лет, женщин в возрасте ≥ 60 лет при исходных уровнях натошак ЛПНП 3,4 ммоль/л (130 мг/дл), триглицеридов 5,7 ммоль/л (500 мг/дл) и СРБ $\geq 2,0$ мг/л. Как следует из критериев включения, исследование JUPITER принципиально отличалось от ранее

проводимых, так как люди не имели повышения уровня липидов — классических показаний к назначению статинов.

Вторым принципиальным отличием было то, что среди включенных в это исследование 17 802 человек было 6 801 женщина (66%). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 66 лет, индекс массы тела в среднем — 28 кг/м², артериальное давление — 134/80 мм рт. ст., курящих было 16%.

Участники исследования были рандомизированы по схеме «1 к 1» для получения розувастатина в суточной дозе 20 мг или плацебо.

Первичной конечной точкой в данном исследовании считалось время до возникновения первого большого сердечно-сосудистого события, к которым были отнесены сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или артериальная реваскуляризация.

В качестве вторичных конечных точек рассматривали общую смертность, смертность, не связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями, развитие новых случаев сахарного диабета, тромбэмболических осложнений в виде тромбэмболии легочной артерии или глубокого венозного тромбоза, переломы костей, прекращение лечения вследствие возникновения нежелательных реакций [11].

За период наблюдения (в среднем 1,9 лет, максимум 5,0 лет) было зарегистрировано 142 случая главных сердечно-сосудистых событий в группе получавших розувастатин и 251 — в группе плацебо (*рис. 3*). Таким образом, отмечено высоко достоверное снижение относительного риска на 44% (ОШ 0,56; 95% CI: 0,46–0,69; $p < 0,00001$). Час-

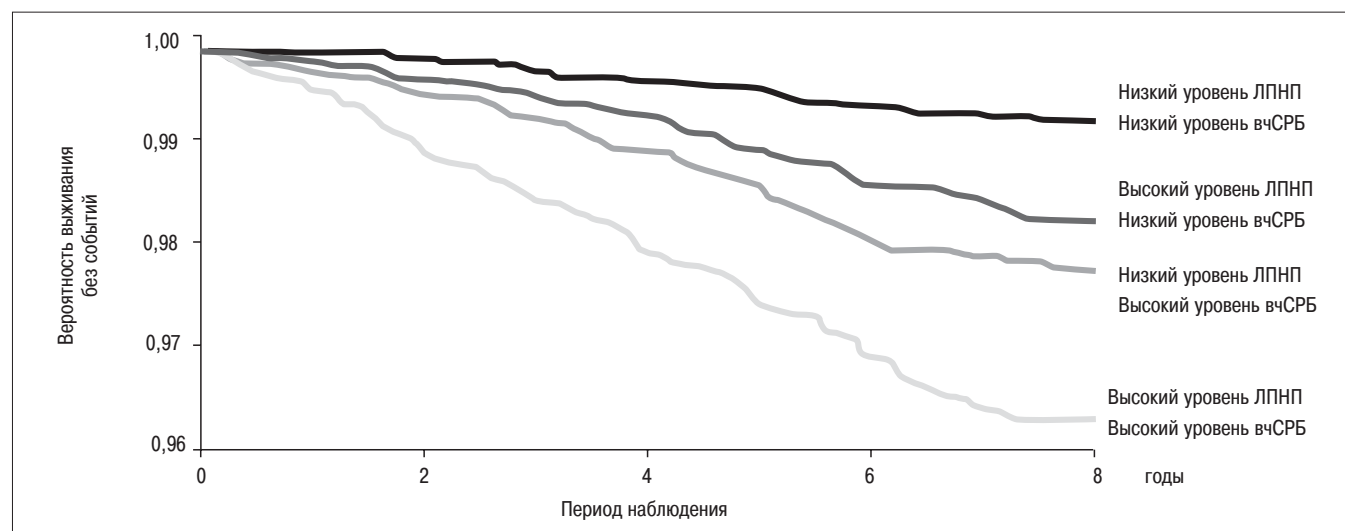


Рисунок 2. Выживаемость без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у женщин с учетом уровня вчСРБ и ЛПНП (15 745 женщин в исследовании Women's Health Study, исключая тех, кто получали гормонозаместительную терапию, восемь лет наблюдения [13])

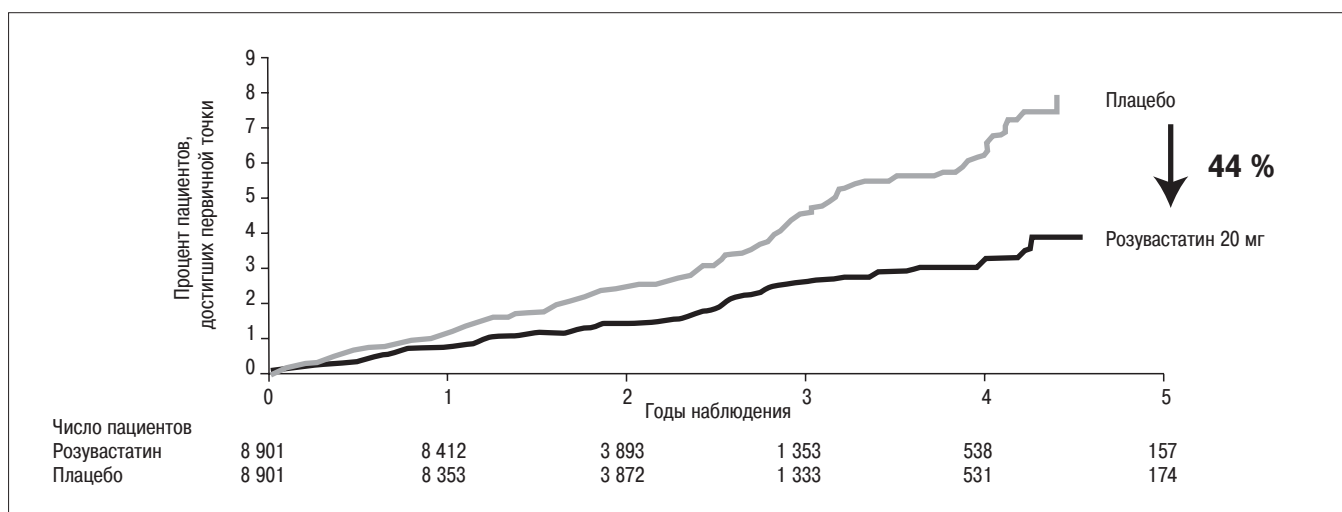


Рисунок 3. Исследование JUPITER: время до возникновения сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта, инсульта нестабильной стенокардии реваскуляризации (первичная точка) [15]

тота достижения первичной точки составила 0,77 и 1,36 на 100 пациентов-лет соответственно в группе розувастатина и плацебо. При этом уровень ЛПНП снижался на 50%, а уровень вЧСРБ – на 37%.

Был сделан расчет, что для того, чтобы предотвратить одно неблагоприятное крупное сердечно-сосудистое событие, необходимо пролечить в течение двух лет 95 больных, четырех – 31 пациента, пяти лет – 25 человек [15].

Впервые в этом исследовании при использовании статинов были получены уникальные данные о возможности снижения риска общей смертности у лиц, не страдающих ИБС.

В течение периода наблюдения было зарегистрировано 198 смертельных исходов в группе розувастатина и 247 – в группе плацебо (рис. 4). Таким образом, снижение риска общей смертности составило 20% (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,67–0,97; $p = 0,02$). Частота

смертей по любым причинам составила в группе розувастатина 1,00 на 100 пациентов-лет и в группе плацебо – 1,25 на 100 пациентов-лет [15].

Проведен анализ влияния розувастатина на первичную конечную точку в различных группах пациентов. Как видно из данных, приведенных на рисунке 5, влияние розувастатина было одинаково хорошо выражено во всех возрастных подгруппах, вне зависимости от наличия факторов риска и индекса риска, рассчитанного по Фремингемской шкале. Успех терапии розувастатином был продемонстрирован также в подгруппах людей со сниженной скоростью клубочковой фильтрации: риск развития неблагоприятных событий снижался на 47%, и относительный риск составил для этих пациентов 0,53 (95% ДИ 0,40–0,69; $p < 0,001$).

В исследовании JUPITER было рассчитано, что для того, чтобы предотвратить одно неблагоприят-

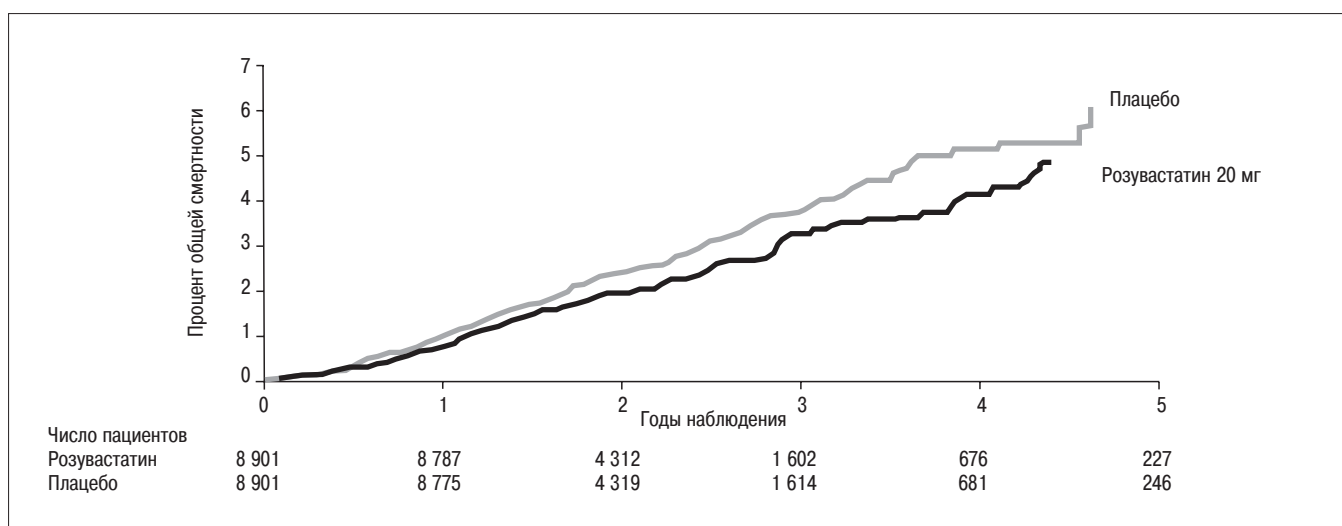


Рисунок 4. Исследование JUPITER: влияние розувастатина на общую смертность (смерть по любой причине) [15]

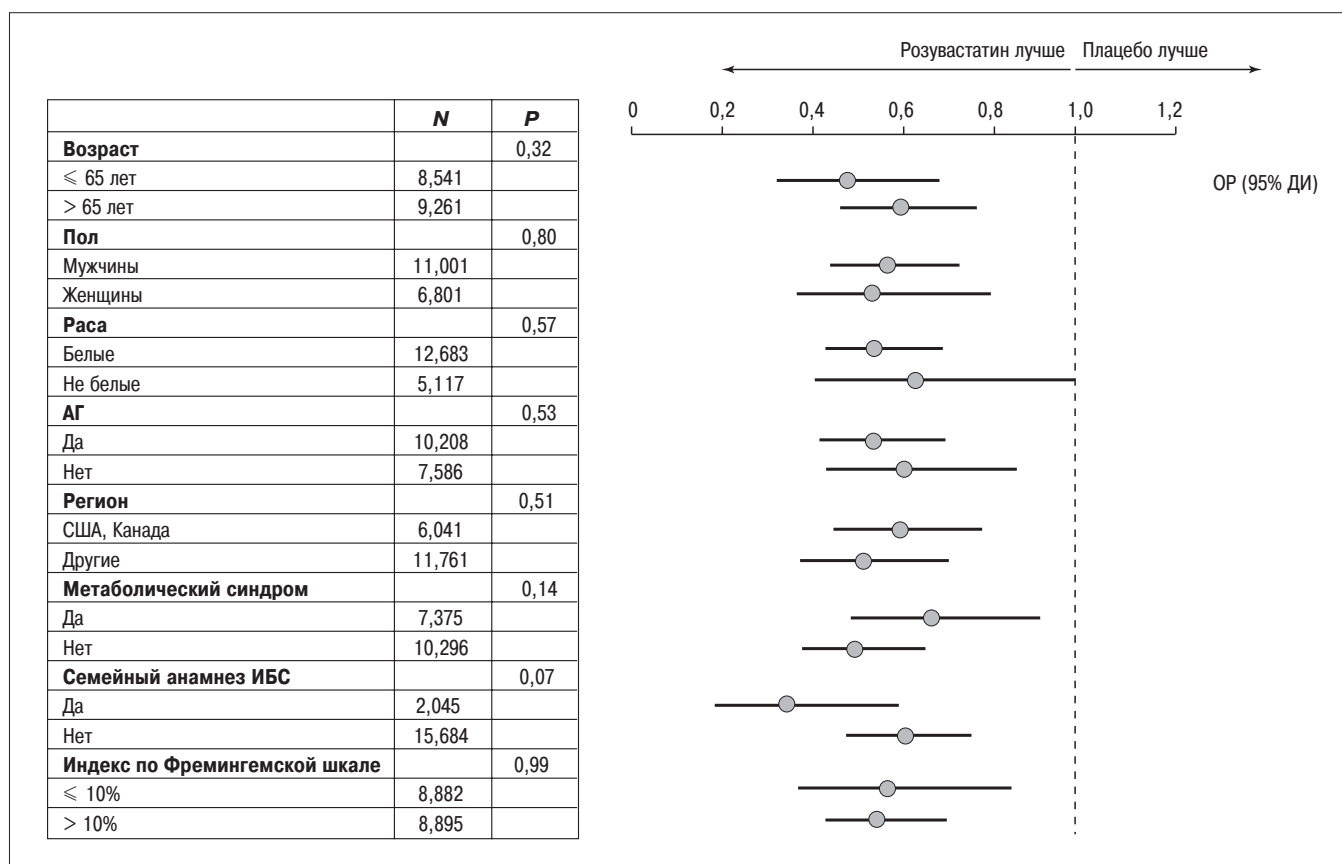


Рисунок 5. Исследование JUPITER: влияние розувастатина на первичную точку (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, реваскуляризации) в различных подгруппах [15]

ное сердечно-сосудистое событий, необходимо пролечить в течение двух лет 95 человек или 31 человека в течение четырех лет.

Важно отметить, что в исследовании JUPITER впервые был продемонстрирован положительный эффект применения статинов у женщин без установленного диагноза ИБС (рис. 5) – относительное снижение риска при лечении розувастатином было похожем в группе мужчин (42%) и женщин (46%).

Таким образом по сути, в этом исследовании была впервые определена группа женщин, у которых проведение терапии розувастатином может привести к лучшим результатам первичной профилактики. Основанием для выделения подобной группы должны стать выявление повышенного уровня вчСРБ и проведение в этом случае терапии статинами, несмотря на нормальный уровень ЛПНП.

Недавно опубликованы данные Framingham Offspring Study [16], в котором 3 006 человек наблюдались в течение 1979–1983 гг. При проведении мультивариантного анализа было показано, что повышение вчСРБ более 3 мг/л увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний на 58% (ОР 1,58 95% ДИ 1,16–2,15) и тяжелой ИБС (инфаркт мио-

карда или смерть от ИБС) – на 88% (ОР 1,88 95%ДИ 1,18–3,00) по сравнению с людьми, имеющими уровень вчСРБ менее 1,0 мг/л. Авторами этого исследования было подчеркнуто, что введение значений СРБ в общую схему оценки риска, т.е. добавление к традиционным факторам риска, увеличивает предсказательную значимость на 5,6% для общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости ($p = 0,014$) и на 11,9% для тяжелой ИБС ($p = 0,009$). Установлена частота, с которой встречается повышенный уровень СРБ (табл. 2) – фактически каждый четвертый мужчина и каждая пятая женщина имеют этот фактор риска.

Это важные данные, которые следует принять во внимание, поскольку до настоящего времени

**Таблица 2
Частота выявления различных уровней СРБ у мужчин и женщин [16]**

Пол больных	Уровень СРБ, мг/л		
	< 1,0	1,0–2,99	> 3,0
Мужчины ($n = 1\ 430$), %	43	33	24
Женщины ($n = 1\ 576$), %	52	28	20

определение вчСРБ не входит в число обязательных методов обследования, то многие пациенты, особенно женщины, выпадают из круга внимания врачей и не получают соответствующей терапии, в частности, статинами при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

То, что статины способны существенно снижать уровень СРБ, было показано ранее во многих исследованиях [17–19]. Причем эффект их по снижению уровня СРБ прямо зависит от его исходного уровня [17, 19] и не зависит от уменьшения уровня ЛПНП [19, 20]. Снижение уровня СРБ на фоне приема розувастатина отмечалось у различных категорий пациентов, включая больных сахарным диабетом 2-го типа [18] и пациентов с метаболическим синдромом [18, 21].

В заключение следует подчеркнуть, что розувастатин не только в большей степени, чем другие ста-

тины, снижает уровень ЛПНП, что отчетливо было показано во многих исследованиях, но и в большей степени, чем, например, аторвастатин, снижает уровень СРБ. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании ANDROMEDA, в котором участвовали 509 больных сахарным диабетом 2-го типа, было показано, что розувастатин снижает уровень СРБ на 16 недели лечения достоверно ($p < 0,05$) более выражено (на 52%), чем аторвастатин (на 46%).

Все больше исследователей после окончания исследования JUPITER склоняются к мнению о том, что определение вчСРБ должно стать обязательным методом исследования для оценки прогноза и решения вопроса о необходимости лечения статинами [22].

Таким образом, исследование JUPITER намечает правильный путь в проведении первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Helfand M., Carson S. Screening for Lipid Disorders in Adults: Selective Update of 2001. U.S. Preventive Services Task Force Review Agency for Healthcare Research and Quality AHRQ Publication No. 08-05114-EF-1 June 2008.
2. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.-M., et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–1304.
3. Miettinen M., Turpeinen O., Karvonen M., Pekkarinen M., Paavilainen E., Elosuo R. Dietary prevention of coronary heart disease in women: The Finnish Mental Hospital study. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 17–25.
4. Frantz I., Dawson E., Ashman P., et al. Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota coronary survey. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 129–35.
5. Dorr A., Gundersen K., Schneider J., et al. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients – Effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 1978; 31: 5–14.
6. Clearfield M., Downs J., Weis S., et al. Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TEXCAPS): efficacy and tolerability of long-term treatment with lovastatin in women. *J Women's Health Gender-Based Med* 2001; 10: 971–81.
7. Downs J., Clearfield M., Weis S., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group and 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(23): 2998–3007.
9. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. and ASCOT investigators. 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(9364): 1149–58.
10. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. PROSPER study group, and PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346): 1623–30.
11. Ridker P.M. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108: 2292–7.
12. Blake G.J., Ridker P.M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763–71.
13. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of high-sensitivity C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557–65.

14. Ridker P.M., Fonseca F.A.H., Genest J., Gotto A.M., Kastelein J.J.P., Khurmi N.S., Koenig W., Libby P., Lorenzatti A.J., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Willerson J.T., Glynn R.J. on behalf of the JUPITER Trial Study Group. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1659–64.
15. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H., Genest J., Gotto A.M.Jr., Kastelein J.J.P., Koenig W., Libby P., Lorenzatti A.J., MacFadyen J.G., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Willerson J.T., Glynn R.J. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
16. Wilson P.W.F. Pencina M., Jacques P., Selhab J., d'Agostino R.D., O'Donnell C.J. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in Framingham heart study. *Carc Cardiovasc Qual Outcome* 2008; 1(2): 92–7.
17. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A., Sacks F., Braunwald E., for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators et al. Long-Term Effects of Pravastatin on Plasma Concentration of C-reactive Protein Circulation 1999; 100: 230–5.
18. Betteridge D.J., Gibson J.M., Sager P.T. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *American Journal of Cardiology* 2007; 100(8): 1245–8.
19. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., Ridker P.M. for the PRINCE Investigators Effect of Statin Therapy on C-Reactive Protein Levels: The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): A Randomized Trial and Cohort Study *JAMA* 2001; 286: 64–70.
20. Jialal I., Stein D., Balis D., Grundy S.M., Adams-Huet B., Devaraj S. Effect of Hydroxymethyl Glutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor Therapy on High Sensitive C-Reactive Protein Levels Circulation, Apr 2001; 103: 1933–5.
21. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. *Circulation* 2003; 107: 391–7.
22. Mora S., Musunuru K., Blumenthal R.S. The Clinical Utility of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease and the Potential Implication of JUPITER on Current Practice Guidelines. *Clinical Chemistry* 2009, 55: 219–28.

Распространенность высокого уровня С-реактивного белка в сочетании с низким уровнем липопротеинов низкой плотности в США: по следам исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности высокого уровня С-реактивного белка (определенного с помощью высокочувствительного теста – вЧСРБ) в сочетании с низким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП <130 мг/дл). Анализ распространенности указанного фактора риска проводился с использованием данных исследования NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey), представленного репрезентативной выборкой населения США за период 1999–2004 гг. Основанием для проведения настоящего исследования явились результаты исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), согласно которым розувастатин снижал риск наступления сердечно-сосудистых событий у взрослых с уровнем ЛПНП <130 мг/дл и вЧСРБ \geq 2 мг/л. В ходе исследования были выделены группы мужчин в возрасте \geq 50 лет и женщины \geq 60 лет с известными тощачовыми значениями уровня ЛПНП и вЧСРБ. В исследование не включали лиц с характеристиками, соответствующими критериям исключения исследования JUPITER, в том числе с известной коронарной болезнью сердца или ее эквивалентами (включая сахарный диабет). В конечном счете, было отмечено, что критерии включения в исследование JUPITER (уровень ЛПНП <130 мг/дл натощак и вЧСРБ \geq 2 мг/л) имеют 3,9 млн мужчин и 2,6 млн женщин в возрасте \geq 50 и 60 лет, соответственно. Кроме того, еще 6,7 млн. американцев этого возраста имеют высокий уровень вЧСРБ (\geq 2 мг/л) вместе с уровнем ЛПНП, превышающим значения, рекомендованные экспертами NCEP (National Cholesterol Education Program). Таким образом, результаты исследования JUPITER могут быть экстраполированы на почти 6,5 млн. взрослых лиц, проживающих в США, в отношении которых может быть инициирована терапия статином.

Источник: J Am Coll Cardiol 2009; 53(11): 931–5. Prevalence of low low-density lipoprotein cholesterol with elevated high sensitivity C-reactive protein in the U.S.: implications of the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) study. Michos E.D., Blumenthal R.S. Johns Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease, Division of Cardiology; Johns Hopkins University School of Medicine.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ЗАЧЕМ, КОМУ, КОГДА И КАК?

Проведен клинический разбор пациентки с артериальной гипертензией и субклиническим поражением почек – микроальбуминурией. Обсуждаются показания к определению микроальбуминурии, классификация, методы выявления и коррекции, а также оптимальная тактика в проведении профилактики.

Ключевые слова: микроальбуминурия, артериальная гипертензия, профилактика.

The article presents a case report of a patient with arterial hypertension and subclinical kidney lesion – microalbuminuria. Authors discuss the indications to microalbuminuria detection, classification, methods of diagnostics and correction, and optimal tactics of prophylaxis.

Key words: microalbuminuria, arterial hypertension, prophylaxis.

А.О.Конради

Федеральный центр
сердца, крови
и эндокринологии
имени В.А.Алмазова,
Санкт-Петербург



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Конради
Александра Олеговна,**
профессор, заведующая
научно-исследователь-
ским отделом артери-
альных гипертензий
Федерального центра
сердца, крови
и эндокринологии
им. В.А.Алмазова

Адрес: 197341
Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2.

Портрет пациента

Больная Ф., 56 лет. Знает о повышении артериального давления (АД) в течение семи лет. Периодически при ухудшении самочувствия принимала препараты гипотензивного действия, но в дальнейшем прекращала их прием. Систематически не лечилась. В последние два года после наступления менопаузы чувствует себя хуже, отмечаются частые головные боли, слабость, снижение работоспособности. Мать пациентки страдала гипертонической болезнью. Умерла в возрасте 78 лет от инсульта. Отец умер от рака желудка. Брат также страдает артериальной гипертензией с 50 лет. Пациентка ведет сидячий образ жизни, любит соленую пищу. Курит по 10 сигарет в день.

Обратилась к участковому врачу с вышеуказанными жалобами. Было обнаружено повышение АД до 170/100 мм рт. ст. Назначен амлодипин 5 мг, на фоне приема которого усилились приливы и сердцебиение. Самостоятельно прекратила лечение. Обратилась к кардиологу.

Рост – 166 см, вес – 70 кг, окружность талии – 79 см. Пульс 84 в 1 минуту, ритмичный. Тоны сердца ясные, чисты. Шумов нет. В легких дыхание везикулярное.

Результаты обследования

На снятой ЭКГ ритм синусовый, правильный, 80 в 1 минуту. Общий анализ мочи без патологии.

Клинический анализ крови. Гемоглобин 130 г/л, эритроциты – $4,1 \times 10^9$, лейкоциты – $6,7 \times 10^6$, СОЭ – 5 мм/час. Формула без особенностей.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,2 ммоль/л, общий холестерин – 4,5 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 2,8 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – 1,4 ммоль/л, калий – 4,3 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л, креатинин – 76 мкмоль/л, мочевая кислота – 256 мкмоль/л.

Кардиолог назначила дополнительные обследования, которые были выполнены в течение недели.

Результаты ЭхоКГ исследования. Клапанный аппарат без особенностей. Сократительная функция сохранена (фракция выброса 77%). Толщина межжелудочковой перегородки – 10 мм, задней стенки левого желудочка – 9 мм. Индекс массы миокарда левого желудочка – 94 г/м². Выявлены незначитель-

ные нарушения диастолической функции левого желудочка. Патологических потоков не выявлено.

УЗИ сонных артерий высокого разрешения. Толщина комплекса интима-медиа слева — 0,8 мм, справа — 0,78 мм. Видимых атеросклеротических бляшек и сужений нет.

Суточное мониторирование АД. Среднее АД за сутки — 148/89 мм рт. ст. Степень ночного снижения систолического АД — 10%, диастолического АД — 11%. Вариабельность АД — 13/9 мм рт. ст.

Консультация окулиста. Выявлены начальные признаки гипертонической ангиопатии сетчатки.

Лодыжечно-плечевой индекс — 1,05.

В результате проведенного обследования выставлен диагноз: «Гипертоническая болезнь I стадии. Степень 2. Риск 2 (средний)».

Тактика — изменение образа жизни в течение нескольких недель. Далее — медикаментозная терапия. Рекомендованное лечение — любой препарат одного из пяти классов антигипертензивных средств [1]. Лечение, вероятно, следует начать с монотерапии. Целевой уровень АД — 140/90 мм рт. ст.

Полностью ли обследована больная? Все ли рекомендации выполнены?

Пациентке были выполнены практически все исследования, рекомендуемые больному с артериальной гипертензией (АГ) для оценки риска, кроме определения микроальбуминурии (МАУ).

С чем связана необходимость определения МАУ, и как она влияет на степень риска?

МАУ с самого начала своего внедрения как самостоятельного клинико-лабораторного показателя являлась отражением повышения риска осложнений не только со стороны почек, но и со стороны сердечно-сосудистой системы. Будучи первоначально востребованной у больных с сахарным диабетом (СД), в настоящее время МАУ занимает равноправное место в ряду оценки ранних маркеров повреждения (субклинических поражений органов-мишеней) при АГ, а ее обнаружение автоматически относит пациента в группу высокого риска [1]. В целом этот показатель занял ведущее место в структуре атерогенных факторов риска, отражая также системное воспаление и генерализованную дисфункцию эндотелия [2].

МАУ является негативным прогностическим маркером не только для больных с СД, но и без этого заболевания. Исследований о связи между МАУ и сердечно-сосудистым прогнозом опубликовано достаточно много, и большинство из них хо-

рошо известны. Так, значимость МАУ как маркера риска сердечно-сосудистой смерти была определена еще в исследовании HOPE, согласно результатам которого наличие МАУ ассоциировалось с двукратным повышением риска смерти [3]. Позднее в эпидемиологическом проекте PREVENT, выполненном в Нидерландах (2,5-годичное наблюдение за 40 тыс. взрослых лиц), показано существенное увеличение сердечно-сосудистой смертности и смертности от иных причин при наличии МАУ [4]. Тогда же было показано, что значения экскреции альбумина ниже пороговых значений, установленных для МАУ (см. далее), также сопровождаются повышением риска смерти.

МАУ тесно связана с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), особенно ее концентрическим вариантом, а также с признаками атеросклероза сонных артерий [5]. Корреляция МАУ с выраженностью ГЛЖ была показана и в исследовании LIFE [6]. У больных с МАУ чаще наблюдаются и изменения на глазном дне [7], что отмечено у нашей больной, хотя эти изменения неспецифичны и не являются индикатором повышенного риска [1].

Связь с другими органами поражения может в определенной мере объяснять повышение риска сердечно-сосудистых осложнений при наличии МАУ, хотя полностью патогенез повышения риска не определен. При наблюдении за более чем 2 тыс. пациентов с МАУ (соотношения альбумин/креатинин более 1,7 мг/ммоль) было выявлено повышение риска развития ИБС более чем в два раза [8]. Связь МАУ и ИБС подтверждалась и данными ангиографии.

Определение МАУ является относительно недорогим, практически рутинным тестом, который легко может быть выполнен и в стационаре, и в амбулаторных условиях. В сравнении с другими методами оценки органов поражения, такими как ЭхоКГ или УЗИ сонных артерий высокого разрешения, оценка МАУ существенно дешевле, менее трудозатратна и не требует большого времени и высокой квалификации специалиста. Однако внедрение этого метода в клиническую практику в России, к сожалению, происходит не столь быстро, как могло бы быть.

Рисунок 1 наглядно демонстрирует, насколько определение МАУ может быть надежным помощником в определении высокого риска у больного с АГ, не менее информативным, чем сочетание УЗИ сердца и сосудов [9]. Если говорить о разбираемом клиническом примере, то в данном случае МАУ оказалась даже более информативным тестом.

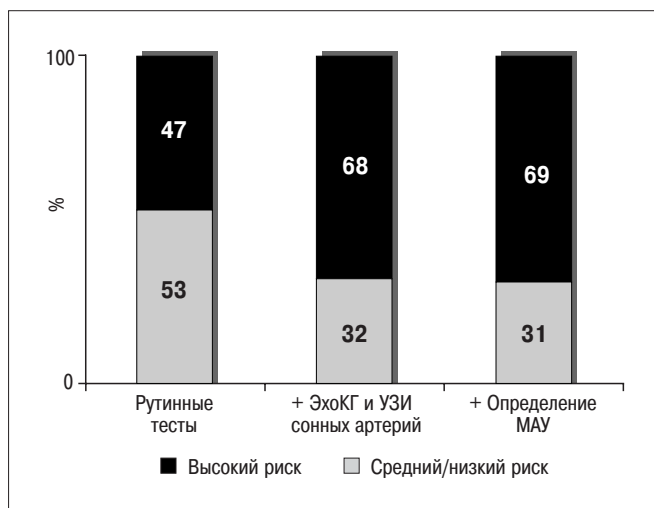


Рисунок 1. Влияние оценки поражений органов-мишеней на группу риска у больных АГ (адаптировано из [9])

В 2008 году один из ведущих экспертов в области почечного повреждения С.Е. Mogensen опубликовал оригинальную статью о 12 неверных парадигмах в области поражения почек при СД и АГ [10]. В статье очень наглядно проиллюстрирована эволюция нашего понимания роли почечного повреждения и МАУ не только в генезе почечных, но и иных осложнений. Он привел следующие 12 утверждений, которые считались догмой в определенные периоды времени, и показал, что все они сегодня являются ошибочными:

1. Поражение почек и протеинурия редко встречаются при АГ.
2. Высокая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) означает хороший прогноз.
3. Плохой прогноз у больных с СД наблюдается только при протеинурии.
4. МАУ отражает только поражение почек.
5. Снижение АД может вызывать гипоперфузию почек и негативный эффект.
6. Больные с МАУ должны получать блокаторы РААС только при повышенном АД.
7. Польза от ингибиторов АПФ в отношении нефропротекции показана только при СД.
8. Нормоальбуминурия согласно ее критериям действительно является нормой.
9. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II не применяются совместно.
10. Диастолическое АД является наиболее важным параметром риска.
11. МАУ – более значимый маркер риска при СД 1-го типа.
12. МАУ целесообразно определять при скрининге, но дальнейшее мониторирование этого показателя не требуется.

Ниже будут приведены данные, опровергающие эти утверждения и доказывающие, что важность МАУ при АГ длительное время оставалась недооцененной.

Насколько часто встречается МАУ, и у каких пациентов ее обнаружение наиболее вероятно?

Данные о распространенности МАУ в России практически отсутствуют. Согласно данным популяционного исследования, проведенного в США, МАУ выявляется примерно у 8–9% взрослого населения [11]. Факторами, ассоциированными с фактом наличия МАУ в общей популяции, являются возраст и женский пол, а также черная раса, что имеет меньшее значение для России. Наличие факторов риска повышает распространенность МАУ, тогда как у лиц без факторов риска она встречается менее чем в 5% случаев. Кроме того, МАУ наблюдается у 16% пациентов с АГ [12], показатель может варьировать в пределах от 5 до 46% – в зависимости от параметров выборки, при СД обнаруживается в среднем у 29% больных [11]. В некоторых популяциях у больных с впервые диагностированной АГ, к разряду которых может быть отнесена и наша пациентка, которая ранее не наблюдалась врачами, встречаемость МАУ составляла до 40% [7]. Каждый год МАУ выявляется примерно у 2–5% больных с СД [13, 14], а у больных со 2-м типом диабета МАУ в меньшей степени подвержена обратному развитию [15, 16]. При этом длительность повышения АД, равно как и стаж диабета, прогрессивно повышают вероятность обнаружения МАУ [16]. Эти данные являются основанием для того, чтобы рекомендовать определение МАУ больным с АГ в сочетании с СД, а также всем пациентам с АГ с целью оценки субклинических органных поражений. При этом вероятность положительного результата теста увеличивается параллельно с повышением уровня АД и длительностью заболевания. Факторы возраста и пола также сохраняют свое значение. Недавно были получены данные о связи повышения ЧСС с МАУ [17], что может быть одной из причин обнаружения МАУ у нашей пациентки, для которой была характерна тенденция к тахикардии.

Американская ассоциация диабетологов регламентирует определение МАУ как прогностического фактора всем пациентам с СД 1-го типа и стажем заболевания более пяти лет и всем больным с СД 2-го типа. Рекомендации по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов 2007 г. предлагают определять МАУ всем пациентам с АГ в качестве рутинного теста по тест-полоске [1].

Другими словами, определение МАУ у больного с АГ согласно мнению европейских экспертов является составной частью рутинного анализа мочи.

Следует иметь в виду, что оценка функции почки, в том числе СКФ, которая также является признаком субклинического органного поражения, не заменяет оценку МАУ. Недавно на примере больных с АГ было показано, что сочетание МАУ и снижение СКФ по формуле Кокфорта–Гаулта < 60 мл/мин наблюдается менее чем в 1% случаев, тогда как раздельно эти состояния отмечены у 12 и 13% пациентов [18]. Кстати, в приведенном клиническом случае пациентка имела нормальные показатели расчетной СКФ, но при этом у нее определялась МАУ, которая является независимым фактором риска и не всегда отражает лишь почечное повреждение.

Как правильно определять и оценивать МАУ?

Определение белка в моче при помощи стандартной тест-полоски считается очень грубым методом и часто не позволяет выявить МАУ. В настоящее время существует множество способов оценки выраженности альбуминурии, среди которых чаще всего используются иммунные методы с антителами к альбумину. Самым чувствительным методом является жидкостная хроматография высокого давления, однако ее клинические преимущества перед стандартными методами пока не доказаны. Строго говоря, конкретная методика оценки МАУ сегодня не регламентирована, и может использоваться любой валидный метод. Более того, высокочувствительные тест-полоски выявляют концентрацию альбумина более 30 мг/л и могут быть надежным скрининговым тестом.

Вторым важным моментом является корректный материал для оценки МАУ. С учетом трудности получения суточной или всей ночной мочи для анализа в амбулаторных условиях для скрининга считается целесообразным использовать первую утреннюю порцию мочи. Нормативы и критерии оценки МАУ при использовании различных образцов мочи приведены в *таблице 1*. При этом важно, что для разовой порции мочи используется соотношение альбумина к 1 г креатинина, нормы которого существенно различаются для мужчин и женщин с учетом различий в продукции креатинина.

Что должно быть рекомендовано больному в случае обнаружения МАУ?

Выбор антигипертензивного препарата

Антигипертензивная терапия снижает степень МАУ и может даже приводить к ее исчезновению. Эффект наблюдается достаточно быстро – от нескольких дней до нескольких недель. С учетом роли ренин-ангиотензиновой системы в генезе почечного повреждения предпочтение отдается препаратам, блокирующим ее активность – ингибиторам АПФ или антагонистам рецепторов к ангиотензину (АРА) II, на изучении эффектов которых в основном и сосредотачивались исследования последних лет.

В качестве второго препарата, который способствует дальнейшему уменьшению протеинурии, наиболее перспективным подходом является использование недигидропиридинового кальциевого антагониста верапамила замедленного высвобождения. Активно изучаются также совместное применение ингибиторов АПФ и АРА, а также комбинация с антагонистами альдостерона [20].

Таблица 1

Классификация степени экскреции альбумина с мочой

Степень экскреции	Альбумин за 24 ч, мг	Альбумин за ночь, мг	В утренней порции мочи			
			Альбумин, мг/л	Соотношение альбумин/креатинин		
				Пол	мг/ммоль	мг/г
Нормальная	< 15	< 10	< 10	м	< 1,25	< 10
				ж	< 1,75	< 15
Высокая нормальная	15–30	10–20	10–20	м	1,25–2,5	10–20
				ж	1,75–3,5	15–30
МАУ	30–300	20–200	20–200	м	2,5–25	20–200
				ж	3,5–35	30–300
Макроальбуминурия	> 300	> 200	> 200	м	> 25	> 200
				ж	> 35	> 300

G. Vakis и соавт. впервые показали в рандомизированном исследовании, что комбинация верапамила замедленного высвобождения с трандолаприлом в большей степени уменьшает протеинурию, чем каждый препарат в отдельности [21]. В дальнейшем (исследование TRAVEND) эта комбинация продемонстрировала сопоставимое с комбинацией эналаприла и гидрохлортиазида уменьшение альбуминурии [22].

В двух исследованиях фиксированная комбинация трандолаприла и верапамила замедленного высвобождения (Тарка) сопоставлялась с более «старыми» препаратами – ателололом и хлорталидоном [23, 24]. И неудивительно, что ренопротективный эффект был более выражен у Тарки на фоне сопоставимого снижения АД.

Наиболее ярким исследованием по оценке развития МАУ и ее профилактики на фоне антигипертензивной терапии было исследование BENEDICT [25]. Это было первое исследование, показавшее возможность профилактики микроальбуминурии (рис. 2), а выраженность ренопротективного эффекта, полученного в этом исследовании, до сих пор не удалось превзойти ни одному из лекарственных пре-

паратов. В данное исследование вошли 1 204 больных с АГ и СД 2-го типа и нормоальбуминурией. Дизайн исследования был факториальным и предполагал четыре ветви лечения в течение трех лет: верапамил СР, 240 мг в сутки, трандолаприл 2 мг в сутки, Тарка (верапамил СР 180 мг + трандолаприл 2 мг) и плацебо. Очень важно, что целевой уровень АД был уже тогда определен как 120/80 мм рт. ст. Исходно пациенты были сопоставимы по своим клинико-биохимическим параметрам. Степень снижения АД в группах сравнения также была одинаковой (рис. 3). После четырехлетнего проспективного наблюдения было показано, что частота появления МАУ на фоне лечения трандолаприлом снизилась на 53% в сравнении с плацебо, а на фоне лечения Таркой – на 61% (рис. 4). Монотерапия верапамилем существенного эффекта на МАУ не оказала. Более того, было показано, что антипротеинурический эффект был независим от степени снижения АД.

Позднее был опубликован так называемый post-hoc анализ исследования BENEDICT [26], в который включили 1 180 больных. Было показано, что именно трандолаприл обладает ренопротективным эффектом, особенно в тех случаях, когда наблюдался не-

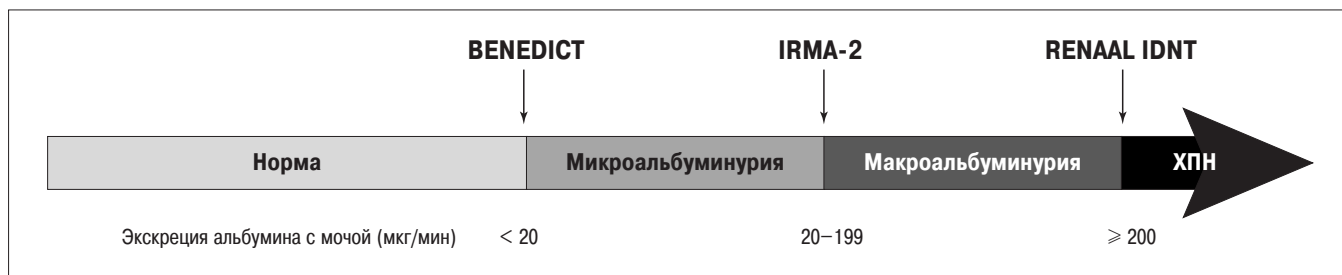


Рисунок 2. BENEDICT – первое исследование, показавшее возможность предупреждения микроальбуминурии [25]

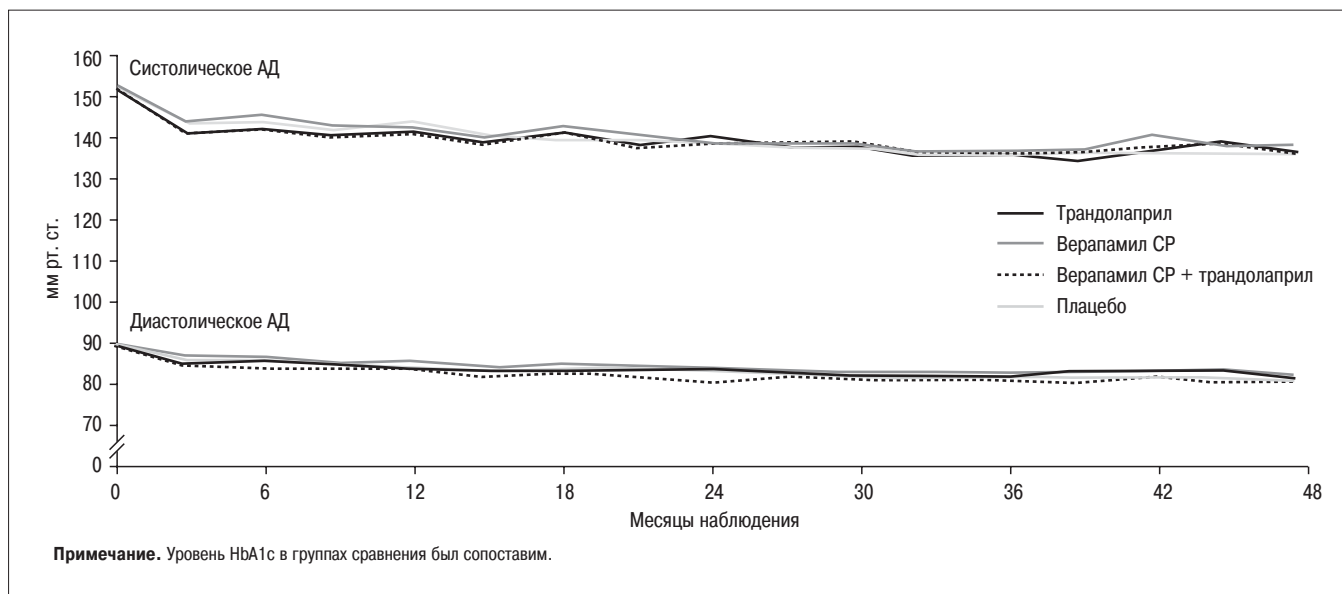


Рисунок 3. Динамика АД в ходе исследования BENEDICT [25]

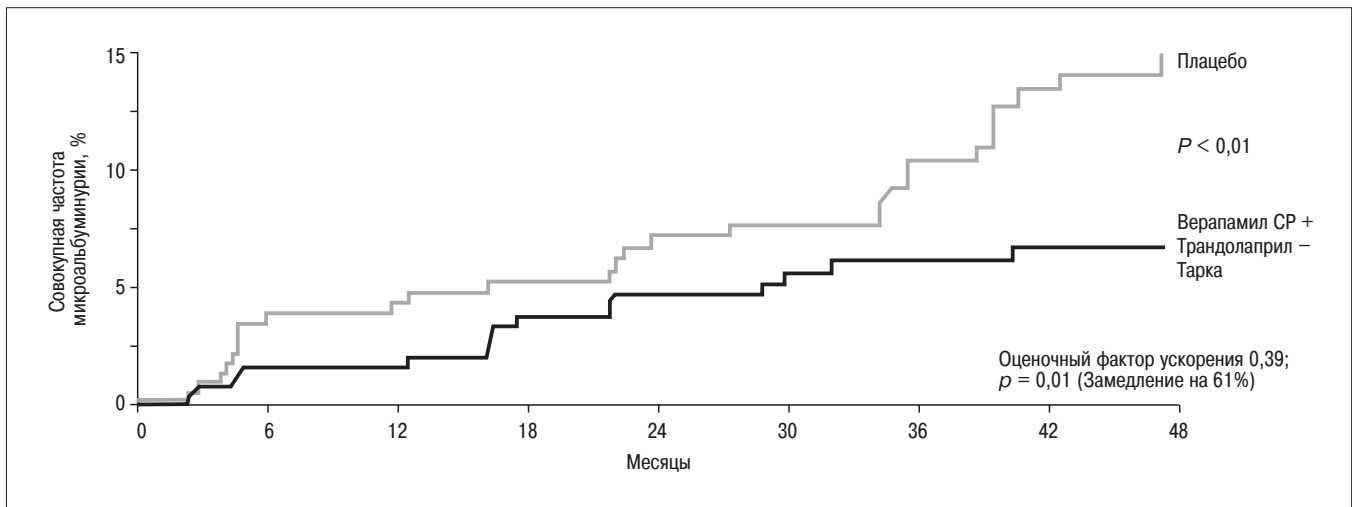


Рисунок 4. ТАРКА на 61% снижает риск развития микроальбуминурии

полный антигипертензивный эффект. Данные исследования BENEDICT явились основополагающими при определении показаний для назначения препарата Тарка больным с уже имеющимся диабетом с точки зрения нефропротекции, тогда как исследование STAR закрепило позиции этого препарата для больных с высоким риском развития СД с точки зрения коррекции метаболических расстройств [27].

Другие рекомендации

Всем пациентам следует обратить внимание на другие факторы риска, способные увеличивать протеинурию и почечное повреждение – а именно рекомендовать отказ от курения, ограничение поваренной соли менее 3 г в день, а также жиров животного происхождения, коррекцию дислипидемии, снижение массы тела и аэробные физические нагрузки. Хотя способность статинов уменьшать МАУ до сих пор не доказана, считается целесообразным их применение для снижения уровня ЛПНП до целевого уровня 2,6 ммоль/л. Следует также обратить внимание на гипертриглицеридемию и низкий уровень ЛПВП, которые требуют соответствующего вмешательства. Помимо снижения АД, больным с СД следует добиваться компенсации заболевания (достижение уровня гликированного гемоглобина < 6,5%). Кроме того, существуют данные о целесообразности назначения дезагрегантов для уменьшения МАУ [28]. Так или иначе, аспирин назначается пациентам старше 50 лет при высоком риске осложнений [1] и,

соответственно, должен быть рекомендован обсуждаемой пациентке.

Теперь представим сценарий развития событий в том случае, если пациентке все-таки был выполнен анализ на МАУ. Проведенный анализ позволил обнаружить МАУ – 50 мг/г креатинина (или положительный результат с помощью тест-полоски). В новой редакции диагноз должен звучать следующим образом: «Гипертоническая болезнь II стадии. Степень 2. Риск 3 (высокий)».

Рекомендации

Достижение целевого уровня АД – 130/80 мм рт. ст. Модификация образа жизни: отказ от курения, повышение физической активности. Комплекс мер по изменению питания. Начало терапии немедленно после установления диагноза, как правило, сразу с комбинированной терапией. Оптимальная комбинация – блокатор ренин-ангиотензиновой системы в сочетании с недигидропиридиновым антагонистом кальция (например, фиксированная комбинация трандолаприла и верапамила медленного высвобождения – Тарка). Контроль за уровнем МАУ в динамике. Аспирин 125 мг в сутки после нормализации АД.

Краткое заключение

Таким образом, при разборе клинической ситуации отчетливо видно, как оценка МАУ важна для определения группы риска больной с АГ и выбора оптимальной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105–87.
2. Donnelly R., Yeung J.M., Manning G. Microalbuminuria: A common, independent cardiovascular risk factor, especially but not exclusively in type 2 diabetes. J Hypertens 2003; Suppl 21: 7–12.

3. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 235–59.
4. Brantsma A.H., Bakker S.J., Hillege H.L., et al. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2525–30.
5. Pontremoli R., Sofia A., Ravera M., et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: The MAGIC Study. *Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications. Hypertension* 1997; 30: 1135–43.
6. Wachtell K., Palmieri V., Olsen M.H., Bella J.N., et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy The LIFE study. *Losartan Intervention for Endpoint Reduction. Am Heart J* 2002; 143: 319–26.
7. Odili A.N. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in newly diagnosed hypertensive subjects. *Niger J Med* 2008; 17(4): 452–6.
8. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q., et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–6.
9. Leoncini G., Sacchi G., Viazzi F., et al. Microalbuminuria identifies overall cardiovascular risk in essential hypertension: An artificial neural network-based approach. *J Hypertens* 2002; 20: 1315–21.
10. Mogensen C.E. Twelve shifting paradigms in diabetic renal disease and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(1): 2–9.
11. Jones C.A., Francis M.E., Eberhardt M.S., et al. Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445–59.
12. Reboldi G., Gentile G., Angeli F., Verdecchia P. Microalbuminuria and hypertension. *Minerva Med* 2005; 96(4): 261–75.
13. Alder A.I., Stevens R.J., Manley S.E., et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225–32.
14. Gall M.A., Hougaard P., Borch-Johnsen K., et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non insulin dependent diabetes mellitus: prospective observational study. *BMJ* 1997; 314: 783–8.
15. Mogensen C.E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356–60.
16. Nelson R.G., Knowler W.C., Pettitt D.J., et al. Assessing risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimen. *Arch Intern Med* 1991; 151(1): 761–5.
17. Bohm M., Thoenes M., Neuberger H.R., et al. Atrial fibrillation and heart rate independently correlate to microalbuminuria in hypertensive patients. *Eur Heart J* 2009; 30(11): 1364–71.
18. Leoncini G., Ratto E., Viazzi F. Global risk stratification in primary hypertension: the role of the kidney. *J Hypertens* 2008; 26(3): 427–32.
19. Leoncini G., Viazzi F., Conti N. Renal and cardiac abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens* 2009; 27(5): 1064–73.
20. Sarafidis P.A., Khosla N., Bakris G.L. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(1): 12–26.
21. 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: 1283–89.
22. Fernández R., Puig J.G., Rodríguez-Pérez J.C., et al. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2001; 15(12): 849–56.
23. Schneider M., Lerch M., Papiri M., Buechel P., Boehlen L., Shaw S., Risen W., Weidmann P. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to beta-blocker-low-dose chlortalidone treatment in hypertensive type 2 diabetes. *J Hypertens* 1996; 14(5): 669–77.
24. Ruilope L.M. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomised double-blind trial. *J Hypertens* 2002; 20: 729–37.
25. Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A.P., et al. for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351(19): 1941–51.
26. Ruggenti P., Perna A., Ganeva M., et al. Impact of blood pressure control and ace inhibitor therapy on newly onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3472–81.
27. Bakris G., Molitch M., Hewkin A., et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592–7.
28. Weir M.R. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3): 581–90.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СНИЖЕНИЮ ОБЩЕГО РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН (Проект)

М.Г.Глезер, О.Н.Ткачева от лица рабочей группы

Оглавление

Введение.....	51
Таблицы для определения риска развития заболеваний и осложнений.....	52
Рекомендации по соблюдению здорового образа жизни и коррекции основных факторов риска.....	53
Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых заболеваний.....	59
Вторичная профилактика основных сердечно-сосудистых заболеваний.....	62
Стенокардия.....	63
Острый коронарный синдром (ОКС).....	64
Сердечная недостаточность (СН).....	65
Нарушения ритма сердца у женщин.....	65
Профилактика инсультов у женщин.....	67
Сахарный диабет 2-го типа.....	69
Профилактика и лечение заболеваний у беременных.....	70
Мигрень.....	79
Заболевания щитовидной железы.....	80

Список сокращений

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертония
СД	– сахарный диабет
ИМ	– инфаркт миокарда
ХС	– общий холестерин
ТГ	– триглицериды
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
МС	– метаболический синдром
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ТТГ	– тиреотропный гормон
ТСГ	– тироксин-связывающий глобулин
T ₃	– трийодтиронин
T ₄	– тироксин
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ	– индекс массы тела

Введение

Цель создания данных рекомендаций – обратить внимание врачей на особенности профилактики и лечения некоторых заболеваний, обусловленные половыми различиями, в частоте их возникновения, клинике, течении заболеваний и особенностями действия лекарственных препаратов.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности среди женщин и составляют более 50% в структуре общей смертности. Больше число женщин, чем мужчин, умирает от заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Основные факторы риска ССЗ хорошо известны и являются общими для мужчин и женщин: артериальная гипертония (АГ), ожирение, дислипидемия, курение, стресс, низкая физическая активность. Однако у женщин существуют специфические факторы риска, к которым относят беременность, гормональную контрацепцию, синдром поликистозных яичников и раннюю естественную или хирургическую менопаузу.

Для принятия правильного решения о необходимости проведения тех или иных мероприятий по профилактике развития ССЗ и смерти от них рекомендуют оценивать риск. С этой целью используют различные таблицы и индексы.

Таблицы для определения риска развития заболеваний и осложнений

Рекомендуется оценивать суммарный сердечно-сосудистый риск у женщин в соответствии с системой SCORE (табл. 1), по которой можно рассчитать риск фатальных осложнений (ИБС и инсульт) в ближайшие 10 лет у лиц, не страдающих ИБС (первичная профилактика). При риске менее 5% рекомендуют проведение различных мероприятий по увеличению приверженности к здоровому образу жизни, при риске выше 5% следует проводить медикаментозную коррекцию.

Возможно также использование таблиц для расчета риска заболеваемости (ИМ) и смерти от ИБС по данным Фремингемского исследования (табл. 2). По таблице 2 подсчитывают количество баллов и затем по таблице 3 рассчитывают 10-летний риск.

При этом оценивают риск как:

- низкий – при вероятности менее 10% (идеально менее 5%);
- средний – при вероятности 10–20%;
- высокий – при вероятности более 20%.

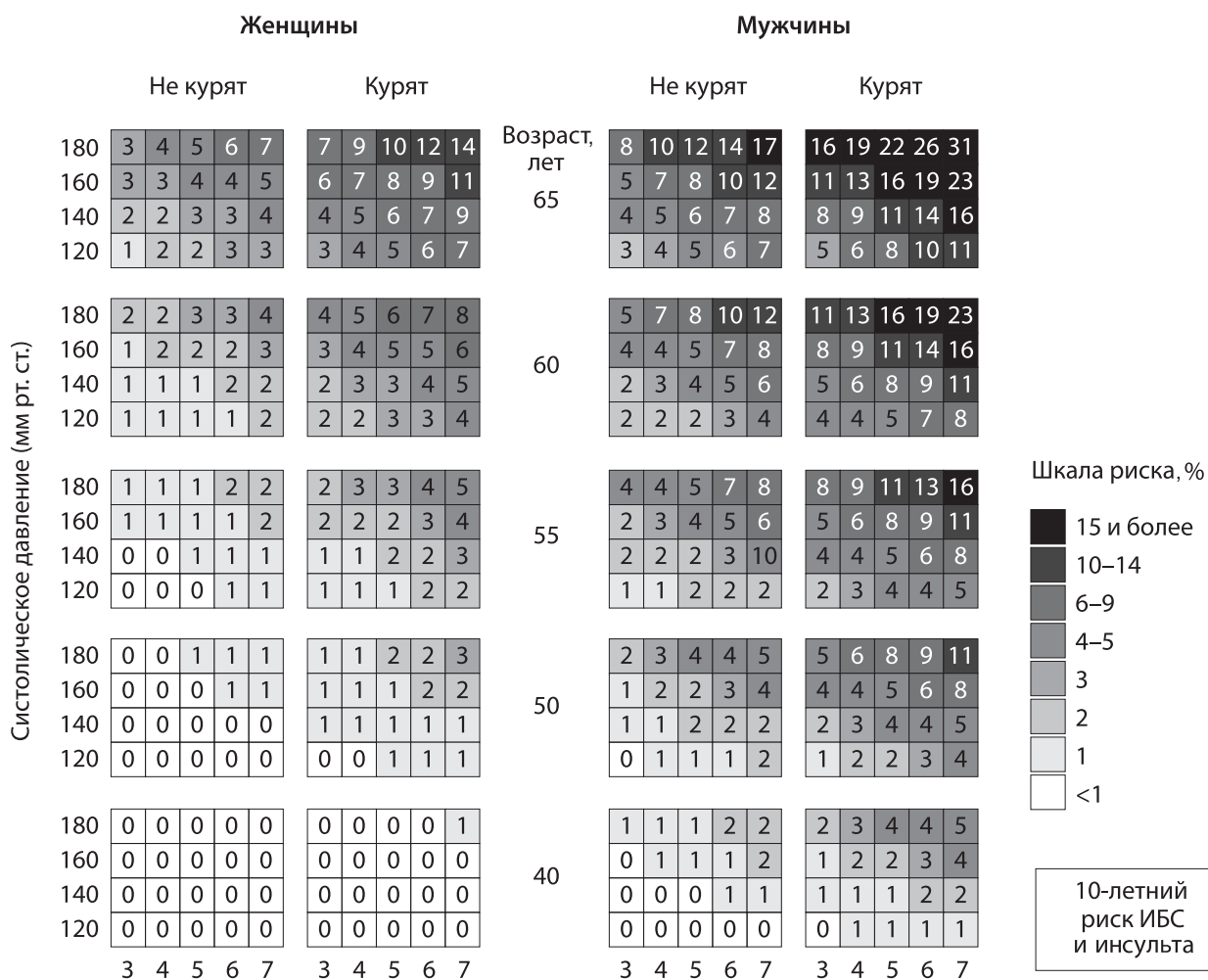
Для расчета риска развития инсульта используют таблицы, составленные также на основании Фремингемского исследования (табл. 4, 5).

Риск возникновения тромбоэмболических осложнений при инсульте оценивают по шкале CHADS2 (см. табл. 14).

Расчет вероятности возникновения АГ в ближайшие 1, 2 и 4 года у лиц среднего возраста можно провести, используя таблицы 6 и 7, составленные по данным Фремингемского исследования. Необходимо подсчитать сумму баллов в зависимости от высоты АД, курения, возраста, пола, семейного анамнеза и затем по суммарному баллу определить вероятность возникновения АГ.

Таблица 1

Риск смерти от ИБС (Россия)



Рекомендации по соблюдению здорового образа жизни и коррекции основных факторов риска

Полученные в последние годы данные позволяют сделать заключение о том, что 74% случаев ССЗ, 82% случаев ИБС и 91% всех случаев развития сахарного диабета (СД) у женщин могут быть предотвращены

путем прекращения курения, регулярной физической активностью, поддержанием нормального веса, употреблением здоровой пищи и умеренным употреблением алкоголя. В связи с этим большое внимание при проведении профилактики следует уделять мероприятиям, направленным на формирование и поддержание здорового (правильного) образа жизни.

Таблица 2

Расчет баллов для мужчин

ЛПВП, мг/дл (ммоль/л)	Баллы	САД, мм рт. ст.	Без антигипертензивной терапии	На лечении
> 60 (>1,56)	-1	< 120	0	0
50-59 (1,3-1,54)	0	120-129	0	1
40-49 (1,0-1,29)	1	130-139	1	2
< 40 (<1,0)	2	130-159	1	2
		> 160	2	3

Возраст, лет	Баллы	Общий ХС, мг/дл (ммоль/л)					Курение
		< 160 (< 4,14)	160-199 (4,14-5,19)	200-239 (5,2-6,19)	240-279 (6,2-7,2)	> 280 (> 7,2)	
20-34	-9	0	4	7	9	11	8
35-39	-4						
40-44	0	0	3	5	6	8	5
45-49	3						
50-54	6	0	2	3	4	5	3
55-59	8						
60-64	10	0	1	1	2	3	1
65-69	11						
70-74	12	0	0	0	1	1	1
75-79	13						

Расчет баллов для женщин

ЛПВП, мг/дл (ммоль/л)	Баллы	САД, мм рт. ст.	Без антигипертензивной терапии	На лечении
> 60 (>1,56)	-1	< 120	0	0
50-59 (1,3-1,54)	0	120-129	1	3
40-49 (1,0-1,29)	1	130-139	2	4
< 40 (<1,0)	2	130-159	3	5
		> 160	4	6

Возраст, лет	Баллы	Общий ХС, мг/дл (ммоль/л)					Курение
		< 160 (< 4,14)	160-199 (4,14-5,19)	200-239 (5,2-6,19)	240-279 (6,2-7,2)	> 280 (> 7,2)	
20-34	-7	0	4	8	11	13	9
35-39	-3						
40-44	0	0	3	6	8	10	7
45-49	3						
50-54	6	0	2	4	5	7	4
55-59	8						
60-64	10	0	1	2	3	4	2
65-69	12						
70-74	14	0	1	1	2	2	1
75-79	16						

Оценка 10-летнего риска по Фремингемскому индексу

Баллы для мужчин	Риск, %	Баллы для женщин	Риск, %
0	1	< 9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	> 25	> 30
> 17	>30		

Таблица 4

Расчет баллов для оценки риска развития инсульта

Мужчины

Баллы	Возраст, лет	САД у нелеченных	САД у леченных	СД	Курение	ССЗ	МА	ГЛЖ ЭКГ
0	54–56	97–105	97–105	нет	нет	нет	нет	нет
1	57–59	106–115	106–112					
2	60–62	116–125	113–117	есть				
3	63–65	125–136	118–123		есть			
4	66–68	136–145	124–129			есть	есть	
5	69–72	146–155	130–135					есть
6	73–75	156–165	136–142					
7	76–78	166–175	143–150					
8	79–81	176–185	151–161					
9	82–84	186–195	162–176					
10	85	196–205	177–205					

Женщины

Баллы	Возраст, лет	САД у нелеченных	САД у леченных	СД	Курение	ССЗ	МА	ГЛЖ ЭКГ
0	54–56			нет	нет	нет	нет	нет
1	57–59	95–106	95–106					
2	60–62	107–118	107–113			есть		
3	63–64	119–130	114–119	есть	есть			
4	65–67	131–143	120–125					есть
5	68–70	144–155	126–131					
6	71–73	156–167	132–139				есть	
7	74–76	168–180	140–148					
8	77–78	181–192	149–160					
9	79–81	193–204	161–204					
10	82–83	205–216	205–216					

Таблица 5

10-летняя вероятность инсульта %

Баллы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Мужчины	3	3	4	4	5	5	6	7	8	10	13	15	17	20	22
Женщины	1	1	2	2	2	3	4	4	5	6	8	9	11	13	16

Баллы	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Мужчины	22	26	29	33	37	42	47	52	57	63	68	74	79	84	88
Женщины	19	23	27	32	37	43	50	57	64	70	78	84			

Таблица 6

Расчет баллов для оценки риска развития АГ

АД систолическое, мм рт. ст.	Баллы	Пол	Баллы	Курение	Баллы
< 110	-4	мужской	0	нет	0
110-114	0	женский	1	да	1
115-119	2				
120-124	4	ИМТ, кг/м ²	Баллы	АГ у родителей	Баллы
125-129	6	< 25	0	нет	0
130-134	8	25-30	1	у одного	1
135-139	10	>30	3	у обоих	2

Возраст, лет	Диастолическое АД, мм рт. ст.				
	< 70	70-74	75-79	80-84	85-89
20-29	-8	-3	0	3	6
30-39	-5	0	2	5	7
40-49	-1	3	5	6	8
50-59	3	5	7	8	9
60-69	6	8	9	10	10
70-79	10	11	11	11	11

Таблица 7

Определение риска развития АГ (%) по суммарному баллу

Баллы	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
1 год	0,06	0,07	0,08	0,09	0,11	0,13	0,15	0,18	0,22	0,26	0,30	0,36	0,43
2 год	0,11	0,13	0,16	0,19	0,22	0,26	0,31	0,37	0,43	0,51	0,61	0,72	0,85
4 год	0,22	0,27	0,31	0,37	0,44	0,52	0,62	0,73	0,86	1,02	1,21	1,43	1,69

Баллы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 год	0,50	0,60	0,71	0,84	0,99	1,17	1,39	1,64	1,94	2,29
2 год	1,01	1,19	1,41	1,67	1,97	2,33	2,75	3,25	3,84	4,53
4 год	2,00	2,37	2,80	3,31	3,90	4,61	5,43	6,40	7,53	8,86

Определение риска развития АГ (%) по суммарному баллу

Баллы	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1 год	2,71	3,20	3,78	4,46	5,26	6,20	7,30	8,58	10,08	11,82
2 год	5,34	6,30	7,41	8,72	10,24	12,01	14,06	16,43	19,15	22,25
4 год	10,54	12,20	14,28	16,68	19,43	22,58	26,14	30,16	34,63	39,55

Баллы	21	22	23	24	25	26	27	28
1 год	13,85	16,18	18,86	21,93	25,41	29,33	33,71	38,55
2 год	25,77	29,74	34,17	39,05	44,36	50,06	56,06	62,24
4 год	44,91	50,64	56,66	62,85	69,05	75,06	80,69	85,74

Курение

Следует предоставлять женщинам информацию о том, что:

- курение, особенно у молодых женщин, существенно увеличивает риск развития ССЗ (риск развития ИБС, инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, смертельных осложнений от этих заболеваний и внезапной смерти, а также СД);
- риск развития заболеваний и осложнений зависит от количества выкуриваемых сигарет. В отличие от мужчин, у которых выкуривание более 15 сигарет в сутки увеличивает риск, у женщин риск увеличен даже при выкуривании 1–4 сигарет;
- курение способствует раннему наступлению менопаузы;
- курение ухудшает течение беременности и неблагоприятно влияет на плод (см. также раздел «АГ при беременности»);

Следует при каждом визите уточнять у женщины статус курения, фиксировать данные в медицинских документах.

Следует давать рекомендации по прекращению курения и уменьшению времени нахождения в воздухе, содержащем никотин.

Уровень физической активности

Достаточный уровень физической нагрузки уменьшает риск развития ожирения, снижает АД, уровень глюкозы в крови. Женщины, имеющие достаточный уровень физической нагрузки, имеют более низкий риск развития ССЗ, АГ, СД, инсулинорезистентности.

Следует рекомендовать физическую нагрузку (прогулки быстрым шагом – 10 тысяч шагов, езда на велосипеде, плавание) не менее 30 минут ежедневно.

Повышение физической активности даже в пожилом возрасте приводит к уменьшению риска развития ССЗ.

Питание

Следует рекомендовать употребление нежирных молочных продуктов, рыбы, источников белка с низким содержанием жира – белое мясо кур, индейки, а также растительного происхождения – бобовые, орехи.

Насыщенные жиры должны составлять менее 10% от общей калорийности пищи. Содержание холестерина в пище должно быть ограничено (менее 300 мг в сутки). Пища должна иметь низкое содержание транс-содержащих жирных кислот.

Пища должна содержать большое количество овощей и фруктов (5–6 порций в день), клетчатку, грубого помола зерновые продукты, орехи.

При высоком риске развития ССЗ возможно добавление:

- омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (1–2 г в сутки, при высоком уровне ТГ – до 8 г в сутки);
- фолиевой кислоты, если повышен уровень гомоцистеина.

Прием алкоголя

Употребление алкоголя у женщин не должно превышать 1 порцию в день (1 порция содержит 12,5 мл 100-градусного этанола или 30 мл 40° напитка – водки, виски, джина, коньяка; 125 мл сухого вина, 250 мл пива).

Употребление вина должно быть ограничено у тех, кто снижает вес, страдает подагрой, а также у женщин с повышенным уровнем ТГ.

Следует предупреждать, что употребление большего количества алкоголя увеличивает риск развития:

- сердечно-сосудистых заболеваний (инфарктов, инсультов, в том числе и геморрагических инсультов, сердечной недостаточности);
- нарушений ритма сердца;
- ожирения.

Прием большего количества алкоголя:

- может способствовать развитию АГ за счет стимуляции симпатической нервной системы, увеличения уровня глюкокортикоидов, гиперинсулинемии, увеличения общего периферического сопротивления сосудов, вследствие повышения внутриклеточного кальция;
- поддерживает более высокие цифры АД;
- снижает эффективность антигипертензивных препаратов за счет повышения активности окислительных ферментов, участвующих в биотрансформации лекарств, потенцирует действие клоидина;
- оказывает неблагоприятные эффекты на ТГ, ЛПОНП;
- увеличивает смертность от несчастных случаев, циррозов печени.

Поддержание нормального веса и окружности талии

Следует поддерживать ИМТ в пределах 18,5–24,9 кг/м². ИМТ рассчитывают по формуле: ИМТ = вес (кг) / рост² (м).

Окружность талии у женщин должна быть менее 80 см. Окружность талии более 88 см у женщин свидетельствует об абдоминальном варианте ожирения.

Программы по снижению массы тела, включающие диеты со сниженной калорийностью, и повышение физической активности должны быть рекомендованы при повышении массы тела более чем на 10% от идеальной.

Следует предупреждать женщин о том, что ожирение повышает:

- относительный риск смерти вследствие ИБС – при ИМТ свыше 29 кг/м² – в 4,6 раза;
- частота ожирения при сахарном диабете 2 типа достигает 90%, летальность при СД – в 2,3 выше, чем в популяции;
- частоту депрессивных состояний;
- смертность от всех форм рака: на 62% выше у женщин при ИМТ свыше 40 кг/м²;
- частоту рака эндометрия, рака молочной железы.

–**Ожирение и рак молочной железы.** У женщин в постменопаузе ожирение рассматривают как основной фактор риска рака молочной железы. При наличии ожирения относительный риск развития рака молочной железы составляет 1,4, причем у женщин, набирающих в весе более 30 кг после 18 лет, риск возрастает до 2,7.

–**Ожирение и рак эндометрия.** 70% всех случаев рака эндометрия и 78% смертей от рака эндометрия приходятся на женщин в воз-

расте 65 лет и старше. При ожирении риск рака эндометрия повышается в 3–4 раза. При наличии СД и ожирения риск увеличен в 3 раза по сравнению с женщинами с избыточной массой тела без СД.

- Ожирение существенным образом нарушает репродуктивную функцию, приводя к гиперандрогении, аменореи, ановуляции, бесплодию, синдрому поликистозных яичников.

Ожирение в период беременности является фактором риска развития:

- гестационного диабета;
- АГ;
- дислипидемии;
- болей в области позвоночника;
- преждевременных родов;
- затяжного периода родов;
- разрывов половых органов в период родов;
- тромбоемболии;
- кровотечений;
- необходимости проведения кесарева сечения.

Ожирение женщины оказывает неблагоприятное влияние и на новорожденного ребенка и может приводить к:

- травме головы;
- перелому ключицы;
- дисплазии плечевых суставов;
- увеличению риска перинатальной смертности.

К факторам риска развития ожирения в менопаузе относятся:

- первые роды в раннем возрасте;
- малое количество родов;
- выраженная прибавка в весе в период беременности;
- короткий период грудного вскармливания.

Ожирение висцерального типа в менопаузе является результатом изменения овариального стероидогенеза с развитием относительной гиперандрогении. Происходит снижение чувствительности тканей к инсулину, гиперинсулинемия (снижение ССГ, повышение уровня свободного тестостерона). Происходит изменение содержания соматотропного гормона (СТГ): после 40 лет каждую декаду содержание СТГ снижается на 14%, период полувыведения – на 6%. К 65 годам суточная спонтанная секреция СТГ снижается на 50–70%.

Проявления дефицита СТГ у взрослых:

- повышение содержания ХС, ТГ, ЛПНП;
- висцеральное ожирение;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- нарушение системы гемостаза;
- остеопороз;
- снижение иммунитета.

Адренопауза

- Периферическая конверсия ДЭА является источником 20–25% производных эстрогенов. Снижение продукции ДЭА, ДЭА – сульфата с возрастом устраняет их защитные эффекты в отношении развития СД, атеросклероза и вносит дополнительный вклад в развитие ожирения у женщин в менопаузе.

Ожирение вносит существенный вклад в развитие заболеваний опорно-двигательного аппарата у женщин в менопаузе (остеоартроз, спондилез, остеохондроз и др.).

Остеоартроз является наиболее частой причиной хронических болей в пожилом возрасте.

- Лица с избыточной массой тела имеют более высокий риск развития остеоартроза коленных суставов, чем лица с нормальной массой тела
У женщин потеря 5 кг массы тела ассоциируется с 50% уменьшением риска развития остеоартроза.

Высота АД

Оптимально поддерживать АД в диапазоне менее 120/80 мм рт. ст. с помощью мер правильного образа жизни.

Для предупреждения развития АГ лицам, имеющим высокий риск ее развития (наличие АГ у одного или обоих родителей, женщины, имевшие АГ во время беременности или имеющие высоко-нормальные цифры АД), целесообразно рекомендовать:

- придерживаться диеты типа DASH (табл. 8);
- ограничивать употребление поваренной соли до 6 г в сутки (2,4 г натрия);
- содержание кальция в пище не менее 800 мг в сутки;
- вести активный образ жизни;
- поддерживать нормальный вес и окружность талии;
- не использовать или значительно ограничивать использование нестероидных противовоспалительных препаратов.

Нецелесообразно рекомендовать использова-

ние пищевых добавок калия и магния для снижения риска развития АГ.

Для решения вопроса о необходимости раннего применения мер профилактики возможно определение риска развития АГ (таблицы 6 и 7). Показано, что применение сартанов может задерживать время наступления АГ.

Уровень глюкозы

Уровень глюкозы в крови должен быть <6,5 ммоль/л натощак и <11,1 ммоль/л при проведении глюкозотолерантного теста.

Особое внимание должно быть уделено женщинам, представляющим группу риска по развитию СД 2 типа (наличие СД у прямых родственников, особенно по материнской линии, женщины, страдающие ожирением, особенно абдоминальным вариантом, имевшие СД во время беременности – гестационный диабет, родившие детей с большим весом).

С целью профилактики развития СД 2 типа следует рекомендовать:

- достаточную физическую активность;
- снижение массы тела у лиц с повышенной массой тела или ожирением (диета, нагрузка плюс возможное использование сибутрамина или орлистата; возможно также назначение метформина, акарбозы, особенно у лиц с ожирением или нарушенной толерантностью к глюкозе);
- при лечении АГ у лиц с высоким риском развития СД целесообразно использовать антигипертензивные препараты метаболически нейтральные или обладающие положительным эффектом на углеводный обмен (см. подробнее лечение АГ при метаболическом синдроме – МС или СД).

Уровень липидов

Следует, прежде всего соблюдая здоровый образ жизни, поддерживать нормальный липидный обмен:

Таблица 8

Диета типа DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

Зерна и зерновые продукты грубого помола, волокна	7–8 порций	ежедневно
Свежие овощи	4–5 порций	ежедневно
Свежие фрукты	4–5 порций	ежедневно
Молочные продукты обезжиренные или с низким содержанием жира	2–3 порции	ежедневно
Мясо, курица или рыба	≤ 2 порций	в день
Орешки, семечки, бобовые	4–5 порций	в неделю
Ограничение употребления жирной пищи и сладостей		

- уровень ХС менее 4,5 ммоль/л;
- уровень ТГ менее 1,7 ммоль/л;
- уровень ЛПНП менее 3,0 ммоль/л;
- уровень ЛПВП более 1,2 ммоль/л.

Повышенный уровень ХС и ЛПНП вносит примерно одинаковый вклад в развитие ИБС у мужчин и женщин. Повышенный уровень ТГ вносит более существенный вклад в увеличение риска ССЗ у женщин, чем у мужчин, так, повышение ТГ на каждые 89 мг/дл повышает риск ИБС на 30% у мужчин и на 69% у женщин.

У молодых женщин уровень ХС и ЛПНП ниже, чем у мужчин. Однако после наступления менопаузы ХС возрастает на 2 мг/дл.

У женщин с МС чаще, чем у мужчин, выявляется неблагоприятный вариант нарушений липидного обмена – высокий уровень ТГ/низкий уровень ЛПВП.

Молодые женщины нуждаются в коррекции гиперлипидемии при ее наследственном характере.

Не следует назначать статины женщинам, готовящимся стать матерью; в случае наступления беременности прием статинов следует прекратить, так как их влияние на формирование плода не изучено. Беременным женщинам разрешено применять только секвестранты желчных кислот – колестипол, колесевелам.

Гиполипидемическую терапию (статины) у женщин, не страдающих ИБС, назначают в зависимости от уровня ХС ЛНП, а также от наличия и количества факторов риска развития ССЗ:

- без факторов риска – при ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л (≥ 190 мг/дл);
- при 2 и более факторах риска – при ХС ЛНП 4,1–4,9 ммоль/л (160–190 мг/дл).

Статины в первичной профилактике достоверно снижают риск:

- развития инсультов;
- сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у женщин с высоким уровнем СРБ даже при нормальном уровне липидов;
- сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с СД.

Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендации по ведению пациенток с АГ Особенности течения АГ у женщин

Женщины составляют 2/3 пациентов с АГ. Частота развития АГ увеличивается у женщин после 50–55 лет, и в возрасте 75 лет и старше 70% женщин страдают АГ.

К особенностям АГ у женщин следует отнести:

- повышенную соль-чувствительность;
- повышенную активность тканевых РАС систем;
- меньший диаметр аорты;
- меньшую протяженность сосудистого русла;
- преимущественное повышение систолического АД с формированием изолированной систолической АГ (ИСАГ);
- большую жесткость сосудов;
- большее пульсовое АД;
- большую частоту сердечных сокращений.

Кроме того, у женщин АГ чаще протекает в рамках метаболического синдрома, нарушения циркадного ритма носят в половине случаев характер non-dipper (суточный индекс менее 10%), что обуславливает большую частоту гипертрофии миокарда левого желудочка, преимущественно концентрического типа. Среди женщин вдвое чаще, чем среди мужчин, встречается тип нарушения циркадного ритма типа night-piker (суточный индекс имеет отрицательное значение), который предрасполагает к развитию сосудистых осложнений, особенно инсультов, в ранние утренние часы.

Прогноз у пациентов с АГ зависит от высоты АД, наличия и количества факторов риска (табл. 9), наличия поражения органов-мишеней (табл. 10) и сочетанных с АГ заболеваний (табл. 11).

Степень риска определяют в соответствии с данными, приведенными в таблице 12. При умеренном риске должны быть даны рекомендации по немедикаментозному лечению, при высоком и очень высоком риске наряду с немедикаментозными мероприятиями должна быть начата медикаментозная терапия.

Лечение повышенного АД у разных категорий пациентов

Общая популяция целевые значения АД должны быть менее 140 и 90 мм рт. ст.

Диетические рекомендации:

- соблюдение диеты типа DASH (табл. 8);
- ограничение употребления поваренной соли до 6 г в сутки (2,4 г натрия);
- следует учитывать, что у женщин ограничение употребления соли приводит к более выраженному снижению АД, чем у мужчин.

Двигательная активность:

- активный образ жизни, динамические аэробные нагрузки (ходьба быстрым шагом, плавание, велосипед) в течение 30 мин 7 дней в неделю;
- следует избегать нагрузок, связанных с натуживанием, задержкой дыхания, наклонами вниз головой.

Таблица 9

Факторы, неблагоприятно влияющие на прогноз при АГ и используемые для стратификации риска

<ul style="list-style-type: none"> ● Уровень АД (степень 1–3, см. таблицу 12) ● Высокий уровень пульсового АД у пожилых ● Мужчины > 55 лет ● Женщины > 65 лет ● Курение ● Общий холестерин (> 5,0 ммоль/л, или 190 мг/дл) ● Низкий холестерин ЛПВП (у мужчин < 1 ммоль/л или < 40 мг/дл, у женщин < 1,2 ммоль/л, или < 48 мг/дл) ● Высокий холестерин ЛПНП (> 3,0 ммоль/л, или 115 мг/дл) ● Высокий уровень ТГ (> 1,7 ммоль/л, или 150 мг/дл) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Глюкоза натощак 5,6–6,9 ммоль/л ● Нарушенный глюкозотолерантный тест ● Диабет (уровень глюкозы тощаковый > 7 ммоль/л, или 126 мг/дл, постпрандиальный > 11 ммоль/л, или 198 мг/дл) ● Ожирение – абдоминальный вариант (окружность талии у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см) ● Неблагоприятный семейный анамнез ССЗ (генетическая предрасположенность для мужчин < 55 лет, для женщин < 65 лет)
---	---

Таблица 10

Поражение органов-мишеней при АГ

Орган-мишень	Признаки
Сердце	Выявление гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (по данным ЭКГ – положительный индекс Соколова–Лайона – $S_{V1} + R_{V5/V6} > 38$ мм; Корнельский вольтажный индекс – $R_{aVL} + S_{V3} > 28$ мм у мужчин, > 20 мм у женщин, Корнельское произведение – более 2 440 мм ² ·мс, эхокардиографии – индекс массы миокарда левого желудочка у мужчин > 125 г/м ² , у женщин > 110 г/м ² , а также рентгенологических или радионуклидных методов исследования)
Почки	Выявление микроальбуминурии (30–300 мг в сутки, альбумин/креатининовое соотношение у м > 22 мг/г, у ж > 31 мг/г). Нарушение клубочковой фильтрации (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ² , рассчитанной по формуле MDRD: – для женщин: $186 \cdot (\text{креатинин в крови [мг/дл]}^{-1,154}) \cdot (\text{возраст [в годах]}^{-0,203}) \cdot 0,742$ или < 60 мл/мин, рассчитанной по формуле Кокрофта–Гаулта – для женщин: $[(140 - \text{возраст [в годах]}) \cdot \text{вес в кг} / (72 \cdot \text{креатинин в крови [мг/дл]})] \cdot 0,85$ или умеренное стойкое повышение уровня креатинина (107–124 мкмоль/л для женщин, 115–133 мкмоль/л для мужчин)
Сосуды	Увеличение толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях более 0,9 мм или наличие атеросклеротических бляшек (в сонных, подвздошных, бедренных коронарных артериях или аорте), выявляемых при ультразвуковом или рентгенологическом исследованиях. Увеличение скорости распространения пульсовой волны > 12 м/с или снижение лодыжечно-плечевого индекса до 0,9 и менее

Примечание. Перевод значений креатинина из мкмоль/л в мг/дл – Креатинин (мг/дл) = креатинин (мкмоль/л) / 88.

Таблица 11

Сопутствующие (ассоциированные) сердечно-сосудистые заболевания или состояния, влияющие на прогноз больных с АГ

<ul style="list-style-type: none"> ● Цереброваскулярные заболевания (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторные ишемические атаки) ● Сердечные заболевания (инфаркт, стенокардия, коронарная реваскуляризация, ХСН) ● Почечные заболевания (диабетическая нефропатия, протеинурия > 300 мг в сутки, ХПН при креатинине > 2,0 мг/дл) ● Сосудистые заболевания (расслаивающая аневризма аорты, заболевания периферических артерий) ● Тяжелая ретинопатия (геморрагии, экссудат, отек соска зрительного нерва)
--

Стратификация риска для определения прогноза при АГ

Другие факторы риска	Артериальное давление, мм рт. ст.				
	Нормальное	Высоко-нормальное	1 степень	2 степень	3 степень
	120–129/80–84	130–139/85–89	140–159/90–99	160–179/100–109	> 180/110
Нет	Незначимый	Незначимый	Низкий	Умеренный	Высокий
1–2 фактора риска	Низкий	Низкий	Умеренный	Умеренный	Очень высокий
≥ 3 факторов риска или поражение органов-мишеней, СД	Умеренный	Высокий	Высокий	Высокий	Очень высокий
Сочетанные заболевания	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Медикаментозная терапия должна быть начата при значениях АД более 140 и 90 мм рт. ст. или более низких значениях, если женщина относится к группе высокого или очень высокого риска (табл. 12), например, если имеются поражение органов-мишеней, сочетанные с АГ заболевания или СД.

Для лечения могут быть использованы любые группы антигипертензивных препаратов, но в первую очередь речь идет об использовании пяти групп препаратов — диуретики, ИАПФ, сартаны, антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы. В настоящее время в клиническую практику введен новый класс препаратов — прямые ингибиторы ренина — алискерен.

При необходимости дополнительно в комбинированной терапии могут быть использованы агонисты имидазолиновых рецепторов и альфа-адреноблокаторы. Преимущественный выбор препарата в зависимости от клинической ситуации представлен в таблице 13.

Особое внимание должно быть уделено использованию метаболически нейтральных групп лекарственных препаратов и их комбинаций (антагонисты кальция, ИАПФ и сартаны).

При отсутствии противопоказаний тиазидные и тиазидоподобные диуретики должны быть обязательной частью комбинированной антигипертензивной терапии, так как позволяют достичь целевых значений АД у большего числа женщин.

Для повышения приверженности и улучшения результатов лечения целесообразно использовать готовые комбинированные лекарственные формы антигипертензивных препаратов, что повышает вероятность достижения целевых значений АД.

Антигипертензивная терапия улучшает качество жизни женщин. Выраженность улучшения качества жизни зависит от степени снижения АД.

Особые группы пациенток

Метаболический синдром или высокий риск развития СД

Для терапии АГ следует выбирать препараты, положительно влияющие на метаболизм или, по крайней мере, метаболически нейтральные. Предпочтительно для начала терапии использовать ИАПФ, сартаны или антагонисты кальция, а также их комбинации. При необходимости использования бета-адреноблокаторов лучше использовать небиволол, карведилол. При необходимости использования диуретиков — индапамид.

СД см. раздел ниже.

Изолированная систолическая артериальная гипертония (ИСАГ) — частая форма АГ у пожилых женщин. Вносит большой вклад в развитие инсультов у женщин, чем у мужчин. Препаратами выбора для лечения являются диуретики и антагонисты кальция.

Наличие микроальбуминурии, протеинурии или ХПН

Препаратами выбора являются ИАПФ или сартаны. Для усиления эффекта при уровне калия менее 5 ммоль/л возможна комбинация ИАПФ с сартанами, при необходимости — комбинация с антагонистами кальция недигидропиридинового ряда (верапамил). При значительном снижении клубочковой фильтрации предпочтительно использование петлевых диуретиков, из бета-адреноблокаторов целесообразно выбирать карведилол и небиволол.

Гиперурикемия, подагра

- Гиперурикемия у женщин с АГ встречается в 2 раза чаще, чем у женщин с нормальным АД и 2 раза чаще у тех, кто получает диуретики. Риск развития гиперурикемии повышается

Предпочтительный выбор препарата в зависимости от клинической ситуации

Поражение органов-мишеней	Препараты	Особые клинические ситуации	Препараты
ГЛЖ	БРА, ИАПФ, АК	ИСАГ и пожилые	АК, диуретики
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ	Беременность	Метилдопа, АК, БАБ
Микроальбуминурия	ИАПФ, БРА, недигидро-пиридиновые АК	Метаболический синдром	ИАПФ, БРА, АК Диуретики (индапамид)
Поражение почек	ИАПФ, БРА, недигидро-пиридиновые АК	Сахарный диабет	ИАПФ, БРА + любые другие
Ассоциированные клинические состояния			
Предшествующий инсульт	Любые препараты Диуретики, ИАПФ, БРА, АК	ХПН/протеинурия	ИАПФ, БРА, петлевые диуретики
Предшествующий ИМ	БАБ, ИАПФ, БРА	Заболевания периферических артерий	АК
ИБС	БАБ, ИАПФ, БРА	ХСН	Диуретики, БАБ, ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона
Мерцательная аритмия пароксизмальной формы	ИАПФ, БРА	Мерцательная аритмия постоянной формы	БАБ, недигидро-пиридиновые АК

при увеличении массы тела в 2,8 раза, при ожирении 1 степени в 5 раз и в 7 раз при ожирении 2 степени.

- Высокий уровень мочевой кислоты повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 1,73 раза, а фатальных осложнений в 1,96 раза, превосходя по значимости курение (риск составляет 1,22) и ожирение (риск – 1,09).
- Сочетание гиперурикемии и АГ повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 5 раз.
- Подагра существенно реже встречается у женщин, чем у мужчин (в 8 раз реже у женщин до менопаузы и в 3 раза реже в постменопаузальном периоде). Дебют обычно у мужчин в возрасте 30 лет, у женщин – 45 лет. При лечении АГ целесообразно использовать сартаны (лозартан, ирбесартан), ИАПФ, антагонисты кальция.

Использование других, чем антигипертензивные препараты у пациенток с АГ

Ацетилсалициловая кислота:

- назначение возможно только при стабилизации цифр АД ниже уровня 140 и 90 мм рт. ст.;
- в первичной профилактике достоверно снижает риск развития инсультов.

Статины:

- сочетанное назначение с антигипертензивными препаратами снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Меры, не рекомендованные для первичной профилактики ССЗ у женщин

Комбинация эстрогены + прогестин не должна быть использована для профилактики ССЗ у женщин в менопаузе и постменопаузе.

Другие гормональные препараты не должны использоваться для профилактики ССЗ у женщин в постменопаузе.

Антиоксиданты не должны быть рекомендованы для профилактики ССЗ у женщин.

Витамины А, Е, С в виде пищевых добавок не рекомендованы для женщин, в том числе страдающих СД, в связи с недоказанностью их эффективности и не установленной безопасностью при длительном приеме.

Ацетилсалициловая кислота не должна быть использована у женщин, относящихся к группам низкого риска, в первичной профилактике ИБС и для снижения риска развития СД 2 типа.

Вторичная профилактика основных сердечно-сосудистых заболеваний

Профилактические и лечебные мероприятия у женщин, страдающих ИБС

У женщин, страдающих ИБС, для улучшения прогноза должны быть использованы четыре основных группы препаратов, для которых доказана возможность снижения заболеваемости и смертности:

- ацетилсалициловая кислота (при непереносимости – клопидогрель);

- статины – вне зависимости от исходного уровня ХС и ЛПНП до достижения целевого уровня ЛПНП менее 2,0 ммоль/л (желательно до 1,8 ммоль/л);
- ИАПФ (преимущественно рамиприл и периндоприл);
- липофильные бета-адреноблокаторы у женщин, перенесших ИМ.

Коррекция АД

Целесообразно выбирать препараты с учетом клинической картины заболевания и преимущественных показаний для тех или иных групп антигипертензивных препаратов (табл. 13).

ИМ в анамнезе

Важно поддерживать АД в диапазоне от 110 и 70 до 130 и 80 мм рт. ст. Препаратами выбора являются липофильные бета-адреноблокаторы либо недигидропиридиновые антагонисты кальция в комбинации с ИАПФ или сартанами.

При недостаточном эффекте целесообразно назначение диуретиков в малых дозах.

Назначение дигидропиридиновых антагонистов кальция возможно только при адекватной степени блокады бета-адренорецепторов.

ХСН

Нормализации АД достигают обычно комбинацией препаратов, рекомендованных для лечения ХСН – ИАПФ, сартаны, бета-адреноблокаторы, либо альфа-, бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона. Лишь при отсутствии достаточного эффекта можно рассмотреть добавление амлодипина или агонистов имидазолиновых рецепторов.

Нарушения ритма

Снижение АД проводят с использованием бета-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция. Рационально сочетать назначение этих групп препаратов с ИАПФ или сартанами. При использовании диуретиков следует тщательно контролировать уровень калия в крови.

Другие рекомендации по вторичной профилактике ССЗ у женщин

- У женщин с ССЗ должна быть проведена оценка на предмет наличия депрессии и даны рекомендации по лечению при наличии показаний.
- Следует рассмотреть необходимость пищевых добавок омега 3 полиненасыщенных жирных кислот у женщин, относящихся к группе высокого риска.
- Можно рассмотреть целесообразность приема фолиевой кислоты в качестве пищевой добавки

при повышенном уровне гомоцистеина у женщин, относящихся к группе высокого риска, кроме тех, которые перенесли операции по реваскуляризации коронарных артерий.

Стенокардия

Чаше, чем у мужчин, является первым проявлением ИБС и в течение 10 и более лет может предшествовать развитию инфаркта миокарда (ИМ). Женщины со стенокардией старше, чем мужчины, имеют больший ИМТ, более высокие цифры АД и ЧСС. У женщин чаще встречаются атипичные и нетипичные клинические проявления стенокардии и так называемый коронарный синдром X, когда типичный болевой синдром выявляется при неповрежденном атеросклерозом коронарных артериях. У женщин, имеющих МС, мигрень, синдром Рейно, следует учитывать возможность более частого развития вазоспастической формы стенокардии.

Большой процент женщин, чем мужчин отмечают снижение качества жизни при стенокардии.

Диагностическая значимость нагрузочных проб с регистрацией ЭКГ ниже, чем у мужчин, и большее значение в диагностике придается тестам с визуализацией миокарда (стресс-сцинтиграфии миокарда и особенно стресс-ЭХО-КГ).

Нет убедительных данных о различиях в эффективности антиангинальных препаратов у мужчин и женщин. Таким образом, в качестве антиангинальной терапии могут быть использованы все рекомендованные классы антиангинальных препаратов: нитраты, бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, блокаторы тока по *f*-каналам и частичные ингибиторы окисления жирных кислот (триметазидин).

Следует стремиться к достижению ЧСС 50–60 в 1 минуту и АД менее 130 и 80 мм рт. ст.

Алгоритм проведения антиангинальной терапии представлен на *рисунке 1*.

Оптимальный подбор фармакологической терапии для женщин особенно важен в связи с тем, что при одинаково высоком эффекте хирургических вмешательств у женщин при проведении чрезкожных вмешательств выше частота осложнений госпитальная и постгоспитальная летальность, а также выше риск возобновления стенокардии. Возможность хирургического лечения должна быть рассмотрена в тех случаях, когда:

- пациентка относится к группе высокого риска развития осложнений;

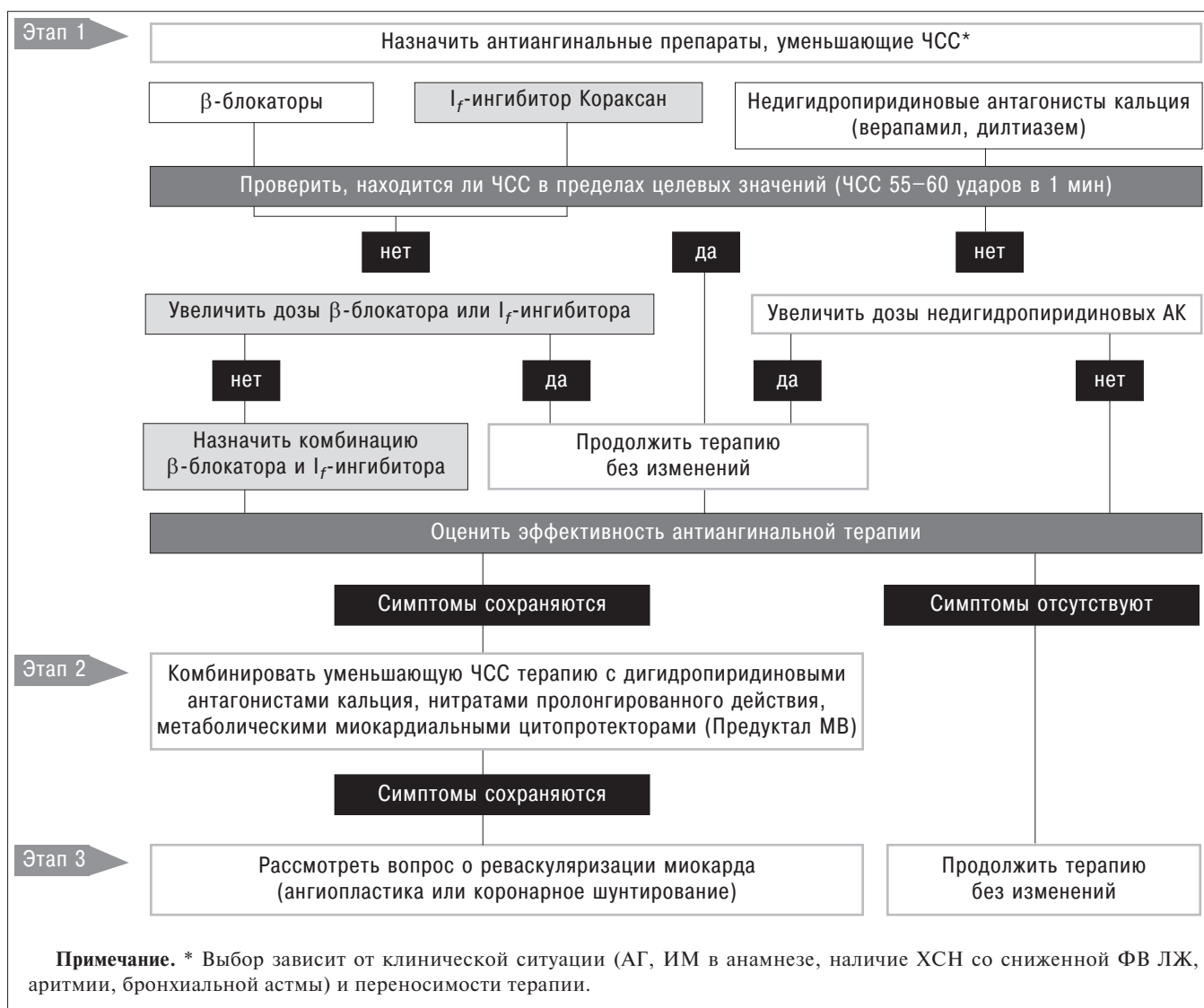


Рисунок 1. Алгоритм антиангинальной терапии больного стабильной стенокардией с ЧСС > 60 уд/мин

- медикаментозная терапия не обеспечивает удовлетворительный контроль симптомов;
- неинвазивные методы демонстрируют наличие распространенной зоны ишемии.

Острый коронарный синдром (ОКС)

Наиболее частым проявлением ОКС у женщин является развитие нестабильной стенокардии и ИМ без подъема сегмента ST. ИМ у женщин развивается примерно на 10 лет позже, чем у мужчин. Факторы риска развития ИМ у мужчин и женщин принципиально не отличаются. Однако вклад их может быть различным – курение увеличивает риск у женщин в достоверно большей степени, чем у мужчин. Кроме того, у женщин существуют специфические факторы риска развития ИМ. Так, например, у женщин репродуктивного возраста риск увеличивается в 3–4 раза при употреблении оральных контрацептивов в срав-

нении с женщинами, не принимающими эстрогены. У женщин с гомозиготной мутацией фактора Лейдена, принимающих оральные контрацептивы, риск развития ИМ в 30–40 раз выше, чем у женщин, не принимающих контрацептивы и не имеющих наследственной тромбофилии по фактору Лейдена.

При ИМ у женщин часто в клинической картине преобладают жалобы не на боли в загрудинной области, а на боли в горле, жжение в эпигастральной области, иррадиацию в плечо, локоть и нижнюю челюсть, одышку, тошноту.

Женщины чаще поступают с признаками недостаточности кровообращения, с отеком легких и большей ЧСС.

ЭКГ диагностика: интерпретация ЭКГ при ОКС без подъема ST может быть затруднена из-за часто имеющих место исходно неспецифических изменений конечной части комплекса QRS–T. Следует учитывать, что при ИМ с подъемом сегмента ST харак-

терно возникновение подъема ST как минимум в двух последовательных отведениях, который оценивается на уровне точки J более 0,15 мВ у женщин в отведениях V_2-V_3 (в то время как у мужчин достоверным считается подъем более 0,2 мВ) и/или более 0,1 мВ в других отведениях (в случаях, когда нет блокады ЛНПГ и ГЛЖ).

Лабораторная диагностика: У женщин реже, чем у мужчин, при ОКС без подъема ST выявляются повышенные уровни кардиоспецифических ферментов (МВ КФК, Тn).

При ОКС с подъемом сегмента ST Тn является диагностически столь же значимым у женщин, как и мужчин.

Таким образом, диагностика инфаркта миокарда должна проводиться с учетом совокупности всех данных — клинических, ЭКГ и лабораторных.

Лечебная тактика. Эффективность основных методов лечения, как консервативных, так и оперативных, не отличается от мужчин. Следует учитывать, что у женщин риск кровотечений при использовании антикоагулянтов и блокаторов IIb/IIIa рецепторов (при проведении ангиопластики) больший, чем у мужчин.

Смертность у женщин с острым ИМ выше, чем у мужчин. В основном это обусловлено старшим возрастом и большим числом сопутствующих заболеваний, в том числе и СД 2 типа.

Синдром Такотсубо («синдром разбитого сердца») — лишь условно может быть отнесен к ОКС, так как при этом заболевании отсутствуют гемодинамически значимые стенозы эпикардиальных артерий. Развивается практически только у женщин (98%) и чаще в возрасте после 55 лет, обычно на фоне психоэмоционального стресса (стрессовая кардиопатия). Характеризуется возникновением типичного болевого синдрома, сопровождающегося подъемом сегмента ST на ЭКГ с последующим формированием глубоких отрицательных зубцов T, 2–3-кратным повышением уровня катехоламинов и практически всегда с отсутствием повышения уровня кардиоспецифических ферментов. При ЭХО-КГ исследовании выявляются характерные изменения локальной сократимости миокарда: выявляется шарообразное раздувание верхушки сердца во время систолы при гиперкинезе базальных отделов (один из основных больших критериев постановки диагноза наряду с инфарктоподобными изменениями ЭКГ). ЭХО-КГ картина напоминает приспособление для ловли осьминогов — в виде горшка с узким горлышком и округлым основанием, что и послужило названием данного синдрома. Прогноз обычно благоприятный.

Сердечная недостаточность (СН)

СН у женщин имеет некоторые особенности:

- женщины с СН достоверно старше, чем мужчины;
- достоверно большее число имеет сохранную ФВ, особенно среди тех, кто имеет мерцательную аритмию;
- чаще в качестве причины СН у женщин выступает АГ и СД, чем ИБС и, в частности, ИМ;
- среди больных с СН у женщин СД встречается достоверно чаще;
- женщины с СН чаще госпитализируются;
- женщины чаще используют НПВС, что может ухудшать течение СН;
- наличие депрессии у женщин существенно ухудшает прогноз при СН;
- у женщин в последний месяц беременности или в раннем послеродовом периоде (до 5 месяцев) может развиваться особая форма дилатационной кардиомиопатии (перипартальная или околородовая) со сниженной фракцией выброса (см. раздел «СН у беременных»).

Прекращение курения и уменьшение употребления алкоголя увеличивают выживаемость женщин с СН.

Все рекомендованные классы препаратов (ИАПФ, сартаны, бета-адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды, антагонисты альдостерона) могут быть использованы для лечения сердечной недостаточности у женщин.

Следует учитывать, что при использовании:

- ИАПФ чаще, чем у мужчин, может возникать кашель;
- ИАПФ у женщин с СН не столь эффективно, как у мужчин, снижается смертность;
- диуретиков — гипокалиемия и гипонатриемия возникают чаще и могут быть более выраженными;
- сердечных гликозидов — концентрация в крови выше, так как объем мышечной массы у женщин меньше, чем у мужчин. Дозы сердечных гликозидов не должны превышать 0,25–0,375 мг в сутки, а концентрации в крови — 0,7–0,9 нг/мл. Более высокие значения могут повышать риск развития гликозидной интоксикации и неблагоприятных событий.

Нарушения ритма сердца у женщин

У женщин чаще, чем у мужчин, встречаются:

- брадиаритмии, обусловленные дисфункцией синусового узла;
- узловая атриовентрикулярная тахикардия по типу re-entry;

- предсердная тахикардия суправентрикулярных;
- синдром удлиненного QT;
- тахикардия или фибрилляция желудочков неишемического генеза.

У женщин реже, чем у мужчин, выявляются:

- брадиаритмии, обусловленные синдромом каротидного синуса и развитие атрио-вентрикулярных блокад высокой степени;
- мерцательная аритмия;
- синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. При синдроме WPW прогноз лучше, меньше частота внезапной смерти и прогрессии до мерцания и трепетания предсердий;
- тахикардия или фибрилляция желудочков при ИБС;
- синдром Бругада;
- внезапная смерть.

Суправентрикулярные тахикардии. Частота возникновения у молодых женщин отчетливо связана с уровнем прогестерона и обратно коррелирует с уровнем эстрогенов. Частота эпизодов достоверно больше на 28 день менструального цикла по сравнению с 7, 14 и 21 днем. Индукция эпизодов при электрофизиологическом обследовании, проводимом в предменструальном периоде или в самом начале «месячных», выше, что следует учитывать при планировании обследования. У женщин суправентрикулярные тахикардии вдвое чаще сочетаются с паническими расстройствами.

Польза и осложнения при проведении катетерной абляции при суправентрикулярных тахикардиях не зависят от пола пациентов.

Удлиненный интервал QT является фактором, предрасполагающим к развитию нарушений ритма сердца, угрожающих для жизни. Корректированный интервал QT одинаковый в среднем по группе мальчиков и девочек. Корректированный QT у молодых женщин больше, чем у молодых мужчин. В старших возрастных группах различия, обусловленные полом, сглаживаются.

Продолжительность интервала QT должна контролироваться у женщин, получающих антиаритмические препараты, особенно 1 и 3 группы, и препараты других групп, удлиняющих реполяризацию и интервал QT.

Ингибиторы СYP3A метаболизма увеличивают концентрацию препаратов, ведут к увеличению интервала QT. Препараты, вызывающие удлинение QT и часто приводящие к развитию нарушений ритма типа *torsades de pointes* у женщин — терфенадин, галоперидол, эритромицин, кларитромицин, астемизол, тiorидазин, цизаприд, пробукол, кетансерин, теродилин, галофантрин.

Мерцательная аритмия

Хотя распространенность МА у женщин практически во всех возрастных группах меньше, чем у мужчин, это один из наиболее частых видов нарушений ритма, особенно среди пожилых людей.

Впервые возникший пароксизм МА является фактором риска развития нового коронарного ишемического события и у мужчин, и у женщин, однако у женщин риск смерти после развившихся коронарных событий достоверно выше, чем среди мужчин (ОШ 2,99 против 2,33; $p = 0,044$), даже после учета различных факторов.

Чаще всего в основе развития МА лежат органические заболевания сердца, такие как ИБС, ревматические пороки сердца, АГ, нарушение функции щитовидной железы, воспалительные заболевания миокарда, перикарда. У женщин МА с невыясненной этиологией и ИБС как причина МА встречается реже, чем у мужчин. Независимым фактором риска развития МА является размер левого предсердия — 30% увеличение его объема сопровождается 43% увеличением риска возникновения МА.

Частота возникновения пароксизмов МА на фоне повышения тонуса симпатической нервной системы не зависит от пола. МА, обусловленная повышением тонуса вагуса, у женщин встречается в четыре раза реже, чем у мужчин.

В отличие от мужчин употребление алкоголя у женщин мало влияет на частоту возникновения пароксизмов МА.

При пароксизмах МА у женщин чаще имеется клиническая симптоматика (ощущение сердцебиения, слабость, головокружение), выше частота желудочковых сокращений и большая длительность пароксизмов. У женщин с МА чаще имеется СН с сохранной фракцией выброса и достоверно реже с низкой фракцией выброса, чем у мужчин. Качество жизни у женщин с МА существенно хуже, чем у мужчин.

Тактика ведения пациенток с персистирующей формой МА зависит от соотношения предполагаемого риска и пользы от восстановления ритма.

При принятии решения о восстановлении синусового ритма тактика зависит от стабильности гемодинамики, наличия и выраженности органического поражения сердца, СН, продолжительности возникновения МА.

Мероприятия по восстановлению и поддержанию синусового ритма у женщин должны проводиться в соответствии с общими рекомендациями по ведению пациентов с МА. Частота восстановления синусового ритма при электрической кардиоверсии у женщин и у мужчин одинаковая (около 75%).

Однако следует учитывать, что тактика, направленная на восстановление ритма у женщин, может сопровождаться большей частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (в том числе и смертельных), чем при тактике, направленной на поддержание нормальной ЧСС, и по сравнению с любой тактикой, выбранной для мужчин.

У женщин чаще отмечают:

- развитие повторных пароксизмов МА после кардиоверсии, что подтверждается и большей частотой эмболических инсультов, обусловленной МА;
- проаритмогенные эффекты при использовании антиаритмических препаратов (женщины составляют 70% из всех пациентов с лекарственно вызванными нарушениями ритма типа torsade de pointes);
- развитие брадикардии при назначении амиодарона, что может требовать дополнительного контроля;
- возникновение инсультов при восстановлении ритма у женщин, не получающих антикоагулянтов.

Проведение противотромботической терапии является важным направлением ведения женщин, страдающих пароксизмальной или постоянной формой МА. Выбор тактики противотромботической терапии осуществляется в соответствии с риском, определенным по шкале CHADS2 (табл. 14). Аббревиатура CHADS2 составлена по первым буквам основных факторов риска: Cardiac failure (сердечная недостаточность), Hypertension (гипертензия), Age (возраст), Diabetes (диабет) и Stroke / TIA (перенесенные инсульт или транзиторные ишемические атаки).

Каждому фактору риска (сердечной недостаточности, возраста старше 75 лет артериальной гипертензии диабета) присваивается один балл, в случае перенесенного инсульта либо ТИА присваиваются 2 балла, затем эти баллы суммируются, рассчитывается ежегодный риск инсульта и выбирается тактика профилактики тромбоэмболических осложнений.

При лечении варфарином у женщин с МА (особенно моложе 75 лет) в 3,5 раза чаще развиваются кровотечения.

Использование других, чем антиаритмические препараты у пациентов с МА

Целесообразно использование, особенно при повышенных цифрах АД, препаратов, ингибирующих активность ренин-ангиотензиновой системы, которые могут увеличивать продолжительность срок поддержания синусового ритма. Сартаны (ирбесартан) могут снижать у пациентов с МА частоту госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью, частоту эмболических осложнений в центральной нервной системе и другой локализации.

Профилактика инсультов у женщин

Инсульты у женщин сопровождаются более тяжелой клинической картиной, более частыми смертельными исходами и более частой инвалидностью.

Факторы риска развития инсультов у женщин принципиально не отличаются от тех, которые описывают для мужчин, но вклад их может быть различным:

- **Возраст.** У лиц старше 75 лет риск существенно выше, чем у более молодых. Риск развития инсультов у молодых женщин увеличен:
 - при наличии мигрени в 4 раза, причем при наличии ауры в 18 раз;
 - при приеме оральных контрацептивов, особенно у курящих женщин;
 - во время беременности и, особенно, в послеродовом периоде.
- **Курение.** Увеличивает риск инсульта у женщин в 2,5 раза. Риск зависит от количества выкуриваемых сигарет. У женщин, прекративших курение, риск снижается, однако остается достоверно более высоким – на 34%.
- **Алкоголь.** Чрезмерное употребление алкоголя увеличивает риск геморрагического и ишемического инсультов. Смерть от геморрагического инсульта увеличивается на 60%, от ишемического – в 2,4 раза.
- **Гиподинамия.** Увеличивает риск инсульта.

Таблица 14

Шкала CHADS2, степень риска, ежегодный риск инсультов, выбор противотромботической терапии

Количество баллов по шкале CHADS2	Степень риска	Ежегодная частота инсультов, %	Противотромботическая терапия (целевые значения МНО)
0	Низкая	1,0	Аспирин (75–325 мг в сутки)
1	Умеренно-низкая	1,5	Аспирин или варфарин (МНО 2,0–3,0)
2	Средняя	2,5	Варфарин (МНО 2,0–3,0)
3	Высокая	5,0	Варфарин (МНО 2,0–3,0)
≥ 4	Очень высокая	> 7,0	

- **Ожирение.** Риск инсульта у женщин с ИМТ более 30 кг/м² выше на 50%, ишемического инсульта — на 70% по сравнению с женщинами, имеющими нормальный ИМТ. Частота геморрагического инсульта при ожирении не изменяется.
- **Дислипидемия.** Имеется четкая взаимосвязь между повышенным уровнем ХС и риском развития фатального ишемического инсульта среди женщин 30–54 лет (повышение уровня ХС на 1 ммоль/л увеличивает риск на 25%). Имеются указания, что снижение уровня ЛПВП также увеличивает риск развития инсультов.
- **СД.** СД увеличивает риск развития инсультов. При СД 2 типа у женщин, находящихся на диетическом лечении и приеме пероральных гипогликемических препаратов, риск развития нефатальных инсультов ниже, чем у мужчин, при лечении инсулином одинаков. Наличие СД в достоверно большей степени увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, чем у мужчин.
- **АГ.** Один из основных факторов риска инсульта. АГ у женщин в достоверно большей степени увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, чем у мужчин.
- **Мерцательная аритмия.** Частота тромбоэмболических осложнений у женщин с МА на 60% выше, чем у мужчин. Частота инсультов у женщин при МА выше на 80%, чем у мужчин.
- **Недавно перенесенный инфаркт миокарда.** Частота инсульта в ближайшие 6 месяцев после ИМ составляет у женщин 2,5%.
- **Установленный диагноз ИБС, сердечной недостаточности** увеличивает частоту инсульта у женщин в большей степени, чем у мужчин.
- **Наследственная предрасположенность.** Риск развития инсультов существенно выше у женщин, у которых родственницы первой линии (матери, сестры) перенесли инсульт, чем родственники мужчины (отцы и братья). Возраст, в котором пациентки переносят инсульт, четко коррелирует с возрастом, в котором инсульт был у матери, но не у отца.

Питание. Правильный тип питания (употребление большого количества фруктов и свежих овощей — более 5 порций в день, снижение употребления мяса, гастрономических продуктов) снижает риск развития инсульта в женской популяции.

Увеличение физической активности снижает у женщин риск развития ишемических инсультов. Следует рекомендовать аэробные нагрузки, ходьба

быстрым шагом снижает риск в большей степени, чем ходьба в медленном и среднем темпе. Физическая активность не увеличивает риск внутримозговых кровотечений у женщин.

Коррекция АД. Основой профилактики является поддержание целевых значений АД менее 130 и 80 мм рт. ст. Особо следует обращать внимание на коррекцию АД при СД, что обеспечивает большую степень снижения риска инсультов. Используются любые антигипертензивные препараты и рекомендованные их комбинации.

Коррекция дислипидемии. Рекомендовано назначение статинов.

Профилактика пароксизмов мерцательной аритмии (см. раздел «*Мерцательная аритмия*»).

Профилактика тромбоэмболических осложнений

Выбор дезагрегантной или антикоагулянтной терапии зависит от риска возникновения тромбоэмболических осложнений, который оценивают по шкале CHADS₂ (табл. 14). Эта шкала используется для определения риска именно в первичной профилактике инсульта. Рекомендуется назначать: при низком риске — ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг в сутки); при умеренно-низком риске — ацетилсалициловую кислоту или варфарин до достижения МНО 2,0–3,0; при среднем — варфарин (МНО 2,0–3,0); при высоком и очень высоком риске — варфарин (МНО 2,0–3,0), при клапанной этиологии и при наличии искусственного клапана — МНО 2,5–3,5.

У женщин, при одних и тех же значениях индекса CHADS₂, а также не получающих лечения варфарином, риск тромбоэмболических осложнений выше, чем у мужчин. Лечение варфарином значительно снижает риск развития тромбоэмболических осложнений. Выраженность положительного эффекта такая же, как у мужчин. Риск развития больших кровотечений такой же, как у мужчин, риск развития внутримозговых кровоизлияний достоверно меньше, чем у мужчин.

ТИА или инсульт в анамнезе

Коррекция АД

Целевые значения АД менее 130 и 80 мм рт. ст. однако снижение АД должно быть медленным, постепенным, избежание усиления ишемических эпизодов. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в виде монотерапии или в сочетании с ИАПФ, сартанами и антагонистами кальция позволяют предупредить возникновение повторных инсультов.

Коррекция дислипидемии

Назначение статинов приводит к достоверному снижению риска повторных инсультов.

Профилактика пароксизмов мерцательной аритмии Профилактика тромбоэмболических осложнений.

Риск у этой категории пациенток всегда оценивается как очень высокий. Ацетилсалициловая кислота снижает риск повторного инсульта, ИМ и сосудистых смертей примерно на 25%. Комбинированная терапия аспирином и клопидогрелем не рекомендована в рутинной практике для вторичной профилактики инсультов. Однако она может обеспечивать лучший профилактический эффект, чем монотерапия аспирином у пациентов, недавно перенесших инсульт или ТИА (менее 3 месяцев), имеющих стеноз сонных артерий более 50%, а также у лиц, страдающих ИБС. Вместе с тем у лиц, получающих комбинированную дезагрегантную терапию, риск кровотечений выше. При мерцательной аритмии у лиц, перенесших инсульт или ТИА, необходимо назначение варфарина для поддержания МНО 2,0–3,0 (табл. 14).

Хирургическое лечение. Эндартерийэктомия при выраженном стенозе сонных артерий снижает риск развития инсультов после перенесенных ТИА, однако положительный эффект у женщин менее выражен, чем у мужчин, частота осложнений больше. Следует тщательно подходить к отбору пациенток для проведения оперативного лечения.

Сахарный диабет 2 типа

Сахарный диабет (СД) часто встречается у женщин, при АГ его частота у женщин вдвое больше, чем у мужчин. СД способствует развитию, прогрессированию ССЗ, ухудшает их течение и прогноз, способствует развитию поражения почек. Более 2/3 смертей у пациентов с СД обусловлены сердечно-сосудистыми причинами. Коррекция уровня глюкозы, липидов и АД снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с СД.

Диетические рекомендации имеют особое значение для пациенток с СД 2-го типа, так как могут способствовать нормализации уровня глюкозы в крови, а также снижать потребность в назначении и дозах гипогликемических лекарственных препаратах. Снижение суточной калорийности (до 2 200–2 300 ккал) достигается за счет уменьшения употребления легкоусвояемых углеводов и животных жиров. Следует рекомендовать 4–6-разовое питание с употреблением в пищу:

- хлеба, в основном, из муки грубого помола, ржаного или с добавлением отрубей до 300 г в сутки;
- каш из гречневой, ячневой, пшенной, овсяной, перловой круп, бобовые;
- овощей, содержащих менее 5% углеводов: белокочанная капуста, кабачки, тыква, салат, шпинат,

нат, огурцы, томаты, баклажаны, сладкий перец, репа, редис, цветная капуста;

- свежих фруктов и напитков из них без добавления сахара;
- овощных супов, шей, борщей, окрошки, слабых нежирных мясных, рыбных и грибных бульонов с овощами и разрешенными крупами, картофелем и фрикадельками.

Следует употреблять мясо нежирных сортов и рыбы в основном в отварном, запеченном виде, а также нежирные молочные и кисломолочные продукты, творог полужирный и нежирный и блюда из него, несоленый, нежирный сыр. Свежие несладкие фрукты и овощи.

При СД из рациона исключают изделия из сдобного и слоеного теста, кремевые торты, пирожные, шоколад, сливочное мороженое, сахар, конфеты и варенье, виноград и изюм, бананы, инжир, финики, мороженое, а также виноградный и другие сладкие соки, напитки на сахаре. Кроме того, из меню следует исключить крепкие жирные бульоны, молочные супы с манной крупой, рисом и лапшой, жирные сорта мяса, утку, гуся, копчености, копченые колбасы, консервы, жирные сорта рыбы, соленую рыбу и икру, соленые сыры, сладкие творожные сырки, сливки, соленые и маринованные овощи, мясные и кулинарные жиры. Ограничивают употребление картофеля, моркови, свеклы, зеленого горошка.

Двигательная активность. Физическая нагрузка у больных с СД 2-го типа улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину и снижает уровень глюкозы в крови. Физическая нагрузка уменьшает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Целесообразно для выработки плана проведения физических тренировок проверить уровень глюкозы натощак после еды, перед и после проведения занятий физкультурой. Пациентки с СД должны быть предупреждены о том, что:

- физическая нагрузка может приводить к эпизодам гипогликемии, поэтому при незапланированной дополнительной активности они должны иметь при себе продукты равные 1–2 хлебным единицам.
- необходимо подобрать соответствующую для занятий спортом обувь и после каждого занятия внимательно осматривать стопы.

Коррекция АД

Сочетание АГ и СД резко увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, особенно у женщин. Коррекция АД у пациентов с СД достоверно снижает риск развития макро- и микрососудистых осложнений (ИМ, инсульта, нефро- и ретинопатии) и риск смерти от СД.

Должны быть предприняты немедикаментозные и медикаментозные меры воздействия для достижения АД менее 130/80 мм рт. ст.

В большинстве случаев необходима комбинированная лекарственная терапия, основным компонентом которой являются ИАПФ или сартаны. Для достижения целевых значений АД часто требуется также назначение других групп препаратов – антагонистов кальция, тиазидоподобных диуретиков и бета-адреноблокаторов, среди которых целесообразно выбирать препараты, положительно влияющие на метаболизм (небиволол, карведилол) или, по крайней мере, метаболически нейтральные (бетаксоллол, бисопролол, метопролол).

С целью нефропротекции даже при нормальных значениях АД требуется назначение сартанов и ИАПФ. Показано, что эти препараты замедляют темп снижения скорости клубочковой фильтрации, замедляют появление микроальбуминурии, снижают выраженность микроальбуминурии, уменьшают риск возникновения и прогрессирования нарушения функции почек.

Коррекция углеводного обмена. Сочетание немедикаментозных и медикаментозных мер воздействия для достижения HbA1c менее 7%.

Коррекция липидного обмена. Сочетание немедикаментозных и медикаментозных мер воздействия до достижения целевого уровня:

- ХС – менее 200 мг/дл;
- ЛПНП – менее 100 мг/дл;
- ТГ – менее 200 мг/дл;
- ЛПВП – более 45 мг/дл.

Лечение начинают с назначения статинов, при достижении уровня ЛПНП целевых значений, но сохранении повышенного уровня ТГ следует рас-

смотреть возможность добавления к терапии фибратов или препаратов никотиновой кислоты.

Применение ацетилсалициловой кислоты снижает в первичной профилактике риск сердечно-сосудистых осложнений при СД у лиц старше 65 лет.

Профилактика и лечение заболеваний у беременных

Физиологически протекающая беременность характеризуется развитием инсулинорезистентности, дислипидемией (повышением уровня ТГ, ЛПНП и индекса атерогенности), повышением активности свертывающей системы крови.

АГ во время беременности. В России АГ встречается у 5–30% беременных женщин.

Выделяют следующие формы повышения АД во время беременности (*табл. 15*).

Хроническая АГ составляет примерно 30% среди беременных с повышенным АД, 70% приходится на гестационную АГ и преэклампсию/эклампсию. Преэклампсия/эклампсия чаще развивается при хронической АГ, но может возникать и у соматически здоровых беременных женщин. Риск ее развития в 2 раза выше у женщин с хронической АГ и это значительно ухудшает прогноз беременности и родов.

Определение степени повышения АД и стадии хронической АГ при беременности проводят в соответствии с рекомендациями в общей популяции людей (*табл. 9–12*).

Особенности ведения беременных с повышенным АД

Немедикаментозные мероприятия

Ограничение физической активности на работе и в быту требуется у беременных с хронической АГ.

Таблица 15

Формы АГ при беременности

Хроническая АГ (первичная и вторичная)	Повышение АД, имевшегося до беременности или возникшего до 20 недель гестации. В некоторых случаях к хронической АГ относят ситуации, когда повышение АД возникло после 20 недель беременности, и это повышение сохраняется более 12 недель после родов. Хроническая АГ в начале беременности может не диагностироваться, вследствие физиологического снижения АД в I триместре беременности
Гестационная АГ	Повышение АД после 20 недель гестации у женщин, ранее не имевших АГ, нет сопровождающееся протеинурией , притом, что АД нормализуется в течение 12 недель после родов. Таким образом, диагноз гестационной АГ ставится лишь на период беременности и через 12 недель после родов меняется на диагноз «Преходящая АГ» при нормализации АД, либо на диагноз «Хроническая АГ» при сохранении гипертензии
Преэклампсия (гестоз)	Повышение АД после 20 недель гестации и сопровождающееся протеинурией . При преэклампсии возникает синдром полиорганной функциональной недостаточности с повышением сосудистого тонуса, коагулопатией, ишемией мозга, печени, почек, плаценты
Эклампсия	Гестоз, отличительной чертой которого является поражение центральной нервной системы с развитием судорог и комы

Снижение массы тела во время беременности не рекомендуется даже женщинам с избыточной массой и ожирением, так как соблюдение низкокалорийной диеты может вызвать гипотрофию плода.

Употребление соли

- При хронической АГ ограничивают до 6,0 г (натрия до 2,4 г), как и другим пациентам с эссенциальной АГ.
- При гестационной АГ или преэклампсии нет необходимости в ограничении соли. Более того, эта мера может усугубить нарушение фетоплацентарного кровотока.

Избыточное потребление алкоголя может вызвать или усугубить АГ у матери.

Курение следует прекратить. Курение повышает риск отслойки плаценты и вызывает задержку внутриутробного развития плода. Курение матерей приводит к нарушению познавательных функций, дефициту внимания, гиперактивности и беспокойству у детей. Курение матерей связано с увеличением риска повышения АД у их детей в последующей жизни. Наиболее уязвимо может быть здоровье мальчиков.

Критерии начала медикаментозной антигипертензивной терапии. Тактика лечения зависит от срока гестации, наличия дополнительных факторов риска у матери или плода. При неосложненном течении АГ I и II степеней можно ограничиться проведением немедикаментозных мероприятий, прежде всего за счет правильной организации лечебно-охранительного режима.

Назначение антигипертензивных препаратов при неосложненной АГ рекомендовано при АД 150/95 мм рт. ст. и выше. При наличии поражения органов-мишеней или тяжелых сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на прогноз, либо при раннем (до 28 недель) развитии гестационной АГ, а также при

преэклампсии медикаментозную терапию начинают при АД \geq 140/90 мм рт. ст.

У беременных с тяжелой хронической АГ без антигипертензивной терапии в I триместре антенатальная гибель плода достигает 50%, отмечается значительная материнская летальность. Антигипертензивная терапия способна пролонгировать беременность, тем самым, повысить зрелость плода. При эффективном контроле АД, риск гибели плода в 10 раз меньше, чем у беременных с неконтролируемой АГ, равен примерно тому, который наблюдается у женщин с нормальным АД. Антигипертензивная терапия снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у беременной, но не предупреждает развития преэклампсии.

Целевой уровень АД у беременных с хронической АГ и гестационной АГ < 140/90 мм рт. ст. Следует избегать развития медикаментозной гипотонии во избежание нарушения плацентарного кровотока.

В *таблице 16* приведены критерии безопасности использования лекарственных препаратов при беременности, рекомендованные FDA, США.

Для снижения АД могут быть использованы:

- **метилдопа (допегит)**, который является препаратом выбора в связи с большим опытом его применения и отсутствием данных об опасности его использования для матери и плода (класс В по классификации FDA). Препарат не оказывает неблагоприятных эффектов на постнатальное физическое и интеллектуальное развитие детей. Не рекомендуется применять ранее 16–20 недели гестации в связи с изменением содержания допамина в нервной системе плода. Побочные реакции в виде сонливости, депрессии, ортостатической гипотензии отмечаются у 22% женщин.
- **Высокоселективные бета-адреноблокаторы** (по классификации FDA пиндолол и ацебутолол от-

Таблица 16

Классификация лекарственных препаратов по безопасности для плода (FDA, США)

A	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода
B	В экспериментальных исследованиях у животных не обнаружен риск для плода, но исследования у беременных не проводились; либо в эксперименте получены нежелательные эффекты, не подтвердившиеся в контрольных исследованиях у беременных в I триместре. Нет очевидного риска во II, III триместрах
C	В экспериментальных исследованиях выявлен риск для плода (тератогенное, эмбриотоксическое действие), не было контролируемых исследований у беременных; либо экспериментальных и клинических исследований не проводилось. Препараты могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода
D	В экспериментальных и клинических исследованиях доказан риск для плода. Препарат расценивается как опасный, но может назначаться беременным по жизненным показаниям, а также в случае неэффективности или невозможности использования препаратов, относящихся к классам A, B, C
X	Опасное для плода средство, негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери

носятся к классу В; метопролол, тимолол, окспренолол, пропранолол – к классу С, атенолол – к классу D с 2000 г.). Высокоselectивный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими и вазопротективными свойствами небиволол возможно использовать в лечении АГ беременных. Не отмечено неблагоприятных влияний небиволола на плод, а также на состояние здоровья, рост и развитие детей в течение их первых 18 месяцев жизни.

- **Антагонисты кальция** (для большинства класс В по классификации FDA). Применение рекомендовано при неэффективности лечения или противопоказаниях к лечению метилдопой или β -адреноблокаторами. Для длительного лечения рекомендован нифедипин пролонгированного действия. Короткодействующий нифедипин при приеме внутрь используют для лечения гипертонических кризов. Не рекомендовано сублингвальное применение нифедипина из-за возможного быстрого и выраженного снижения АД, что может приводить к снижению плацентарного кровотока. Противопоказано совместное применение с магния сульфатом из-за возможного возникновения гипотензии, угнетения сократимости миокарда, инфаркта миокарда и нервно-мышечной блокады.

Препараты других групп, используемые для лечения АГ у беременных

- **Диуретики.** Не должны использоваться в качестве препаратов первого ряда в связи с тем, что данные об эффективности и безопасности их применения при АГ у беременных немногочисленны и противоречивы. Тем не менее препараты этой группы могут быть использованы для контроля АД у беременных с хронической АГ. Отсутствуют данные об увеличении неблагоприятных исходов для плода при применении тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид, в соответствии с классификацией FDA относят к классу С). Не рекомендуются для использования при преэклампсии и абсолютно противопоказаны в случае нарушения маточно-плацентарного кровотока и задержке внутриутробного развития плода.
- **Антагонисты альдостерона** (верошпирон) противопоказаны при беременности, так как вызывают феминизацию у плода мужского пола.
- **Клонидин** (класс С по классификации FDA) не имеет преимуществ перед другими антигипертензивными препаратами. Может быть назначен в III триместре беременности. При использовании на ранних сроках беременности обладает эмбриотоксическими свойствами. Кроме того, отмечены

расстройства сна у детей, чьи матери получали во время беременности клонидин.

- **Магния сульфат** (класс А по классификации FDA) не используют для длительного лечения АГ. Применяют парентерально для профилактики судорожного синдрома при преэклампсии или рецидивирующих судорогах при эклампсии, а также в комплексной терапии острой тяжелой АГ. Не следует сочетать с приемом нифедипина короткого действия.
- **Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II** (класс D по классификации FDA) абсолютно противопоказаны во II и III триместрах беременности. Применение этих препаратов сроки связано с высоким риском задержки внутриутробного развития плода, маловодия, костных дисплазий с нарушением оссификации свода черепа и укорочением конечностей, респираторного дистресс-синдрома, гипоплазии легких, гипотензии, дисгенезии почек, острой почечной недостаточности у плода или новорожденного, гибели плода или новорожденного. В случае, если беременность наступила на фоне лечения этими группами препаратов, их следует отменить. Прерывания беременности не требуется.
- **Препараты алкалоидов раувольфии** (класс D по классификации FDA) не следует использовать при лечении АГ у беременных. Могут оказывать эмбриотоксический эффект. Прием препаратов алкалоидов раувольфии перед родами может приводить к обструкции дыхательных путей, анорексии и летаргии плода.

Госпитализация беременных женщин с хронической АГ рекомендуется в сроки:

- до 12 недель для уточнения генеза АГ и решения вопроса о возможности пролонгирования беременности;
- в 26–30 недель – во время максимальной гемодинамической нагрузки для нередко требующейся коррекции схемы антигипертензивной терапии;
- за 2–3 недели до родов для определения тактики ведения родов и проведения предродовой подготовки.

Другие критерии для госпитализации беременных с хронической АГ:

- выявление протеинурии, преэклампсии/эклампсии;
- появление генерализованных отеков;
- усугубление гипертензионного синдрома, особенно в первой половине беременности;
- повышение систолического АД до 160 мм рт. ст. и выше и/или диастолического АД до 110 мм рт. ст. и выше;

- некорректируемая в амбулаторных условиях АГ;
- гипертонические кризы;
- появление изменений в лабораторных анализах (тромбоцитопении, повышения активности печеночных ферментов, содержания билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, снижение общего белка и альбумина); развитие **HELLP** (Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) синдрома, включающего в себя сочетание гемолиза, повышения печеночных ферментов и тромбоцитопении, который является одним из наиболее тяжелых проявлений преэклампсии. Этот синдром развивается примерно у 3% женщин с преэклампсией.
- Подтверждение задержки внутриутробного развития плода.

Факторы риска развития преэклампсии

- **Возраст** > 35 лет.
- **Ожирение** с ИМТ > 30 кг/м².
- **Неблагоприятный семейный анамнез** риск увеличивается на 25%, если у матери беременной женщины была преэклампсия, и на 40% – если у сестры.
- **Преэклампсия в анамнезе**, особенно если она была на сроке менее 34 недель или протекала с тяжелыми клиническими проявлениями, особенно с HELLP синдромом. Риск повышен у женщин с сопутствующей патологией – СД или почечными заболеваниями. При повторной беременности риск выше в 7 раз.
- **Партнер.** Риск выше при беременности, наступившей от мужчины, от которого уже наступали беременности, сопровождавшиеся преэклампсией.
- **Повторные роды.** У многорожавших женщин тяжелее клинические проявления преэклампсии.
- **Интервал между родами.** При интервале в 5 лет риск вдвое выше, чем при интервале 2 года.
- **Хроническая АГ.**
- СД удваивает риск преэклампсии, особенно при наличии нефропатии и ретинопатии. Риск увеличен и при гестационном диабете.
- **Заболевания почек, системная красная волчанка антифосфолипидный синдром** повышают риск развития преэклампсии до 20 недель. Особенно высокий риск у женщин с уровнем креатинина > 125 мкг/л.
- **Врожденные или приобретенные тромбофилии.**
- **Активная антиретровирусная терапия у ВИЧ-положительных женщин.**
- **Мигрень.**
- **Повышенный уровень ТГ.**

С целью профилактики преэклампсии у женщин с высоким риском используют низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–150 мг в сутки на протяжении всей беременности начиная с ранних сроков. Не

выявлено опасности ни для матери, ни для плода. При тромбофилии используют также низкомолекулярные гепарины, в частности, эноксапарин 40 мг в сутки. У женщин с низким содержанием кальция в диете может быть рекомендован дополнительный прием кальция в дозе 1,0 г, что снижает не только риск развития преэклампсии, но и снижает материнскую заболеваемость и смертность. Нет данных, что у женщин с достаточным содержанием кальция в диете может быть полезным добавление кальция.

Не следует использовать антиоксиданты. Добавки витаминов С и Е не только не снижают риск преэклампсии, но и могут быть причиной ее более раннего начала и сочетаются с низким весом ребенка при рождении.

Беременность выявляет предрасположенность к АГ, демаскирует субклинические расстройства углеводного обмена, патологию щитовидной железы и других желез внутренней секреции, печени и почек. Эти патологические состояния могут нивелироваться после родов, но в дальнейшем выявляться вновь и прогрессировать. Таким образом, беременность может рассматриваться как стресс-тест, предсказывающий здоровье женщины в последующей жизни.

У женщин, имевших АГ во время беременности, в поздние сроки жизни чаще развивается ГЛЖ, возникают ИМ, инсульты.

- Имеются прямая взаимосвязь между риском развития ССЗ и тяжестью преэклампсии и обратная взаимосвязь со сроком беременности, при котором развилась преэклампсия.
- Наличие повреждения эндотелия сосудов выявляется при преэклампсии со второй половины беременности и в течение не менее трех месяцев после родоразрешения.

Синдром АГ во время беременности должен рассматриваться как независимый фактор риска развития ССЗ в дальнейшем, а женщины с АГ в период беременности требуют пристального внимания терапевта и кардиолога.

Инфаркт миокарда у беременных

Распространенность ИМ при беременности составляет от 1 до 10 случаев на 100 000 родов. С 1991 года частота ИМ у беременных возросла в 6 раз. Смертность составляет 0,35 на 100 000 родов.

Факторы риска ИМ во время беременности:

- возраст (у пациенток 20–25 лет риск развития ИМ в 30 раз ниже (1 случай на 100 000 родов), чем у женщин старше 40 лет (30 случаев на 100 000 родов);
- ожирение (отмечается у 10–30% среди беременных);

- дислипидемии;
- курение (не менее 10% беременных);
- семейный анамнез ИБС;
- гипертоническая болезнь (5–15%);
- сахарный диабет (до 3,5%);
- антифосфолипидный синдром;
- наследственные тромбофилии.

При АГ ОШ риска развития ИМ составляет 11,7 (95% ДИ 6,9–21,2), при тромбофилии (включая антифосфолипидный синдром и случаи тромбозов) – 22,3 (95% ДИ 8,2–61,1), при курении – 6,2 (95% ДИ 4,1–9,5), при мигрени – 4,2 (95% ДИ 1,0–17,1), сахарном диабете – 3,2 (95% ДИ 1,5–6,9), анемии – 2,0 (95% ДИ 1,3–3,2), ожирении – 2,0 (95% ДИ 0,8–4,9), употреблении алкоголя – 1,9 (95% ДИ 0,8–4,3).

Преэклампсия, эклампсия и гестационная АГ увеличивают риск развития ИМ: ОШ составляет 1,6 (95% ДИ 1,0–2,5), переливание крови и кровезаменителей – ОШ 7,4 (95% ДИ 3,3–16,2), перегрузка жидкостью ОШ 10,9 (95% ДИ 6,3–18,9), инфекции в послеродовом периоде ОШ 2,5 (95% ДИ 1,0–5,9), послеродовое кровотечение ОШ 2,1 (95% ДИ 1,1–3,9).

Основными причинами инфаркта миокарда у беременных являются:

- атеросклероз – 43% случаев;
- тромбоз коронарных сосудов – 21% случаев;
- снижение перфузии, спазм коронарных сосудов 29% случаев.

В ряде случаев причиной возникновения ИМ могут быть разрывление и диссекция интимы коронарных артерий.

Дифференциальный диагноз, так же как и в других случаях ИМ, следует проводить с тромбоэмболией легочной артерии, расслаивающей аневризмой аорты, острым перикардитом, межреберной невралгией, редкими аномалиями развития (синдром Марфана, болезнь Кавасаки, аортоартериит Такаюсу, аномалии развития коронарных артерий, семейная гиперхолестеринемия).

Отек легких, наиболее частое осложнение ИМ при беременности, может быть вызван также и другими причинами: преэклампсией, использованием токолитической терапии, эмболией околоплодными водами, септическим шоком, массивной инфузионной терапией.

Особенности диагностики ИМ при беременности

- Клиническая картина вследствие своей атипичности часто бывает малоинформативной.
- ЭКГ выявляет ИМ в 50% случаев. После кесарева сечения ишемически подобные изменения на ЭКГ выявляются в 37% случаев.
- Биохимические маркеры: золотой стандарт диагностики – тропониновый тест.

- КФК (МВ фракция) не используется, так как отмечается повышение и при нормальной беременности, а также в родах и раннем послеродовом периоде.
- Нельзя проводить коронарную ангиографию, сцинтиграфию миокарда.
- При ИМ в 3 раза выше частота преждевременных родов и рождения детей с низким весом.

Ведение пациенток с ИМ во время беременности

Предпочтительно достигать восстановления кровотока с помощью реваскуляризации миокарда (коронарная ангиопластика или аорто-коронарное шунтирование). Тромболитическая терапия при беременности и родах противопоказана из-за возможных осложнений – спонтанные аборт, вагинальное или маточное кровотечение, преждевременная отслойка плаценты.

Следует учитывать, что при беременности противопоказано использование ингибиторов АПФ, сартанов, статинов. Следует соблюдать осторожность при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Инсульт у беременных

Распространенность инсультов во время беременности составляет 34,2 на 100 000 родов. Риск развития инсульта при беременности в 3 раза выше, чем у женщин в общей популяции.

Инсульт при беременности – жизнеугрожающая ситуация. Среди всех причин материнской смертности инсульт составляет около 12%. Среди перенесших инсульт во время беременности пациенток материнская смертность достигает 26%.

Факторы риска инсульта во время беременности:

- возраст;
- ожирение;
- дислипидемии;
- курение;
- АГ;
- СД;
- СКВ, серповидно-клеточная анемия;
- антифосфолипидный синдром (АФС), наследственные тромбофилии.

Сердечная недостаточность при беременности

СН может возникать у пациенток, страдающих врожденными или приобретенными пороками сердца, миокардитом, эндокардитом, перикардитом, кардиомиопатиями.

Следует консультировать женщин с этими заболеваниями, предупреждая о нежелательности беременности, высоком риске для их здоровья и неблагоприятном течении беременности и родов, высоком риске для плода.

Пороки сердца, сопровождающиеся высоким риском для матери и плода:

- тяжелый аортальный стеноз вне зависимости от наличия клинической симптоматики СН;
- аортальная или митральная регургитация с СН III–IV функционального класса по NYHA;
- митральный стеноз с СН II–IV функционального класса по NYHA;
- пороки аортального и митрального клапана с высокой легочной гипертензией или с фракцией выброса < 40%;
- механические искусственные клапаны, требующие проведения антикоагуляционной терапии;
- синдром Марфана вне зависимости от наличия или отсутствия аортальной регургитации.

Следует рекомендовать при необходимости хирургическую коррекцию порока сердца до наступления беременности.

В ряде случаев хирургическая коррекция может быть проведена во время беременности, например, закрытая митральная комиссуротомия или чрезкожная баллонная вальвулопластика при тяжелом митральном или аортальном стенозе, однако риск при операциях такого типа остается высоким.

При необходимости проведения постоянной антикоагулянтной терапии (например, искусственные механические клапаны) следует при наступлении беременности:

- отменить варфарин, который проникает через плаценту и является эмбриотоксическим (особенно в I триместре беременности);
- перевести пациентку на введение гепарина (подкожно 2 раза в сутки, общая суточная доза 35 000, до достижения активированного частичного тромбопластинового времени, в 1,5 раза превышающего нормальные значения) или низкомолекулярных гепаринов, лечение которыми можно продолжать на всем протяжении беременности;
- в отдельных случаях возможно также вновь назначение варфарина во II и III триместрах с последующей отменой за 2–4 недели до предполагаемого срока родов и переводом на введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина;
- в послеродовом периоде при необходимости можно возобновить лечение варфарином, который не оказывает влияния на коагуляцию крови младенцев, находящихся на грудном вскармливании.

Перипартальная кардиомиопатия, как указывалось выше (см. раздел «СН»), развивается в последний месяц беременности или в течение первых 5 месяцев после родов, при отсутствии других причин возникновения СН со сниженной фракцией выброса. Факторами предрасполагающими являются повторные беремен-

ности, многоплодная беременность, старший возраст беременной, наличие преэклампсии и гестационной АГ, перипартальная кардиомиопатия в анамнезе.

Принципы лечения этой формы кардиопатии такие же, как и у небеременных женщин. Следует лишь учитывать риск для плода или новорожденного, который могут оказывать лекарственные препараты, применяемые у беременных (см. *табл. 16, 17*).

Дигоксин, а при необходимости добутамин могут быть использованы для инотропной поддержки. Используют также петлевые диуретики и бета-блокаторы (метопролол и карведилол). Гидралазин и нитраты являются препаратами первого выбора для уменьшения пост- и преднагрузки, безопасны для матери и плода. Следует проводить лечение под жестким контролем АД, так как чрезмерное снижение АД может вызвать гипоперфузию плода. Для лечения СН в период беременности не назначают ИАПФ и сартаны, но они могут быть использованы при лечении кардиопатии, возникшей в послеродовом периоде.

Беременность сопровождается гиперкоагуляционным статусом, и тромбозомболические осложнения встречаются у 50% женщин с перипартальной кардиопатией, причем риск тромбозомболий зависит от размеров камер сердца, степени снижения фракции выброса и наличия мерцательной аритмии. В период беременности и по крайней мере 6 недель после родов в качестве антикоагулянтов используют гепарин, могут быть назначены и низкомолекулярные гепарины. Варфарин увеличивает риск геморрагических осложнений у плода, поэтому не используется в период беременности, но совместим с грудным вскармливанием и является оптимальным для лечения в послеродовом периоде. В ряде случаев в качестве дезагреганта может быть использован пентоксифиллин, антиаритмические препараты назначают только при жизнеугрожающих нарушениях ритма сердца.

Родоразрешение через естественные родовые пути сопровождается меньшим числом осложнений, чем кесарево сечение. Очень важным является проведение правильного обезболивания и оптимального использования эпидуральной анестезии.

Прогноз зависит от скорости восстановления сократительной функции сердца, и чем скорее это произойдет, тем лучше. Следует обсудить с женщиной, имевшей в период беременности или сразу после родов нарушения сократительной функции сердца, нежелательность повторных беременностей и возможные способы предохранения.

Нарушения ритма у беременных

При беременности у некоторых женщин происходит увеличение частоты суправентрикулярных нару-

**Безопасность для плода препаратов, используемых для лечения сердечной недостаточности у беременных
(по классификации FDA, США)**

Препарат	Класс безопасности	Препарат	Класс безопасности
Фуросемид	C	Амлодипин	C
Буметанд	D	Гепарин	C
Альдактон	D	Варфарин	D
Изосорбид динитрат	B	Дальтепарин	B
Нитроглицерин	C	Эноксапарин	B
Дигоксин	C	Пентоксифиллин	C
Добутамин	B	Амиодарон	D
Морфин	C	Лидокаин	B
Метопролол	B	Аденозин	C
Карведилол	C, в третьем триместре D	Новокаионамид	C
Атенолол	D	Дигоксин	C

шений ритма и, в частности, экстрасистолии и узловой тахикардии. Целесообразно до наступления беременности рассмотреть вопрос о необходимости проведения катетерной аблации. При необходимости катетерной аблации во время беременности лучше проводить ее на 26–28 недели беременности.

Во время беременности следует использовать различные немедикаментозные приемы для предупреждения возникновения нарушений ритма или их прекращения (нахождение в постели на левом боку, вагусные пробы).

При необходимости лекарственной терапии наджелудочковых тахикардий возможно введение аденозина (6–18 мг безопасно).

Не рекомендуют внутривенное введение верапамила, так как он может вызывать брадикардию, нарушения атрио-вентрикулярной проводимости, гипотонии как у беременной, так и плода.

При синдроме предвозбуждения желудочков, особенно с широким комплексом QRS, внутривенное введение новокаионамида безопасно.

Для профилактики наджелудочковых нарушений ритма используют дигоксин, который относительно безопасен, но малоэффективен. Препаратом первого выбора является метопролол, по возможности лучше использовать после I триместра беременности. Достаточно безопасны пропafenон и флекаинид. как препарат первого выбора безопасно. безопасны Атенолол не используют для лечения суправентрикулярных нарушений ритма у беременных.

Мерцательная аритмия – при нестабильной гемодинамике прибегают к кардиоверсии, в том числе и электрической. При стабильной гемодинамике поддерживают ЧСС в нормальных пределах, используя

дигоксин, селективные бета-адреноблокаторы, верапамил.

Желудочковые нарушения ритма требуют контроля при жизнеугрожающих ситуациях (желудочковая тахикардия или желудочковая фибрилляция), для купирования могут быть использованы новокаионамид, лидокаин, при необходимости проводится дефибриляция. Для профилактики повторных эпизодов используют кардиоселективные бета-адреноблокаторы и амиодарон, установление кардиовертеров-дефибрилляторов.

Нарушения проводимости при беременности встречаются редко, однако может возникнуть необходимость во временной или постоянной кардиостимуляции. При установке стимуляторов необходимо предусмотреть наибольшую защиту от радиации для плода и по возможности отложить манипуляцию на срок после 8 недель гестации, когда заканчиваются процессы эмбриогенеза. Можно (особенно в срок до 8 недель беременности) использовать ультразвуковой контроль.

Тромбозы и тромбоэмболии при беременности (венозная тромбоэмболическая болезнь)

В настоящее время принято рассматривать тромбозы глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в рамках единого синдрома. В 70–90% случаев причиной и источником ТЭЛА являются именно тромбозы глубоких вен, поэтому эти заболевания объединены единым термином «венозная тромбоэмболическая болезнь». Венозная тромбоэмболическая болезнь является одним из самых частых осложнений беременности. При этом распространен-

ность тромбозов глубоких вен при беременности составляет 151,8 случаев на 100 000 беременных, а распространенность ТЭЛА – примерно 47,9 случаев на 100 000 беременных. В развитых странах мира ТЭЛА – ведущая причина материнской смертности (до 30% среди всех причин), смертность составляет от 1,1 до 1,5 на 100 000 родов.

Факторы риска венозной тромбоэмболической болезни:

- возраст;
- ожирение;
- кесарево сечение (особенно экстренное кесарево сечение в родах);
- ССЗ;
- серповидно-клеточная анемия;
- сахарный диабет;
- курение;
- многоплодная беременность;
- преэклампсия, гестационная АГ могут также служить дополнительными факторами риска венозной тромбоэмболической болезни;
- наследственные тромбофилии и антифосфолипидный синдром (табл. 18).

Наиболее частыми клиническими проявлениями тромбофилии и антифосфолипидного синдрома являются тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии. Клинические симптомы тромбоэмболии разнообразны и неспецифичны: боль в грудной клетке (у 60% больных), чувство страха (50%), одышка (80%), удушье без связи с физической нагрузкой, кашель (60%), цианоз и другие. При этом такие симптомы как одышка, тахипноэ, тахикардия, могут быть характерны и для нормального течения беременности.

Однако гиперкоагуляция, наблюдающаяся во время нормальной беременности в сочетании с генетически обусловленной предрасположенностью к тромбозам, часто приводит к тяжелым тромботичес-

ким осложнениям, включая даже инсульты и инфаркты миокарда.

В то же время сохраняется проблема адекватного лечения и профилактики венозной тромбоэмболической болезни во время беременности. Даже при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии у беременной женщины параллельно с уточнением диагноза необходимо немедленно начать лечение нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином, поскольку своевременное применение антикоагулянтов снижает летальность более чем в 3 раза. Профилактику венозной тромбоэмболической болезни проводят в зависимости от группы риска у данной женщины (табл. 19).

Таблица 19
Оценка риска развития тромбоэмболии после кесарева сечения (Maric P., 2008)

Группа риска	Профилактика
Группа низкого риска Факторы риска отсутствуют Беременность без осложнений	Не проводится
Группа умеренного риска Наличие одного из факторов риска – возраст > 35 лет, ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²), паритет > 3, преэклампсия, варикозное расширение вен, текущая инфекция, экстренное кесарево сечение в родах иммобилизация > 4 дней	Низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе или эластическая компрессия
Группа высокого риска Наличие более 2 факторов риска, гистерэктомия при кесаревом сечении, наследственная тромбофилия, тромбоз или ТЭЛА в анамнезе	Низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе и эластическая компрессия

Таблица 18
Распространенность наследственных тромбофилий и риск развития венозной тромбоэмболической болезни во время беременности в европейской популяции (Maric P., 2008)

Фактор риска	Распространенность, %	ОШ (95% ДИ)
Мутация V фактора Лейдена		
Гетерозиготная	2,0–7,0	9
Гомозиготная	0,2–0,5	34
Мутация протромбина G20210A		
Гетерозиготная	2,0	7
Гомозиготная	редко	26
Недостаточность антитромбина (< 80% активности)	< 0,1–0,6	5
Мутация протеина С	0,2–0,3	5
Мутация протеина S	< 0,1–0,1	3

Сахарный диабет во время беременности

У женщин во время беременности может быть нарушение углеводного обмена обусловленное СД 1-го типа, СД 2-го типа и возникшим при беременности гестационным СД.

Важно до наступления беременности с женщинами подробно обсуждать те риски, которые несет СД, включая преждевременные роды, уродства и гибель плода, различные травмы. Важно компенсировать нарушения углеводного обмена до наступления беременности (табл. 20).

Гестационный сахарный диабет обозначает нарушение углеводного обмена, которое возникает или впервые распознается во время беременности.

У беременной женщины начиная с 20 недели беременности инсулина в крови даже больше, чем у небеременной. Действие инсулина частично блокировано другими гормонами, которые вырабатывает плацента, такие как эстроген, кортизол, плацентарный лактоген. Такое состояние называется инсулинорезистентностью или пониженной чувствительностью клеток к инсулину. Его причиной является сниженная чувствительность клеток к собственному инсулину (инсулинорезистентность) – связана с высоким содержанием в крови гормонов беременности (эстрогены). После родов уровень сахара в крови чаще всего возвращается к норме.

К факторам риска развития гестационного СД относятся:

- избыточный вес, ожирение;
- возраст более 25 лет;
- СД у родственников первой линии;
- СД в предыдущей беременности;
- отягощенный акушерский анамнез;
- рождение предыдущего ребенка с весом более 4 000 граммов, с большой окружностью живота, широким плечевым поясом;
- хроническое невынашивание (более 3 самопроизвольных аборт в I или II триместре беременности);
- многоводие;
- мертворождение;
- пороки развития у предыдущих детей;
- повышенный уровень ТГ.

Таблица 20

Рекомендованные уровни глюкозы крови

	Уровень глюкозы, ммоль/л
Натощак	3,9–5,6
Постприандиальный через 1 ч	< 7,8
Постприандиальный через 2 ч	< 6,7

Диагноз гестационного СД устанавливается при уровне глюкозы крови, взятой:

- из пальца натощак > 6,1 ммоль/л
- из вены натощак > 7 ммоль/л
- из пальца или из вены через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы > 7,8 ммоль/л.

Скрининг должен проводиться на 24–28 неделе беременности.

Коррекция гестационного СД включает в себя в первую очередь диетические рекомендации. Питание должно быть 6-разовым – три основных приема пищи и три перекуса. Суточная калорийность пищи должна покрываться за счет углеводов (40%), белка (20%) и жиров (40%). Расчет общей калорийности зависит от исходной массы тела:

- 30 ккал на кг веса в день для женщин, имеющих массу тела 80–120% от идеальной;
- ограничения до 24 ккал на кг при массе тела от 120 до 150% от идеальной и
- до 15 ккал на кг при массе тела более 150% от идеальной;
- при недостаточном весе (менее 80% от идеальной) – 40 ккал на кг веса в день.

Физические нагрузки

Медикаментозное лечение. Если целевой уровень глюкозы не достигается путем диетических рекомендаций, назначают лечение инсулином.

Общие положения и рекомендации для пациенток, имевших во время беременности повышение АД или СД

- Наличие АД во время беременности способствует не только стабилизации АД на высоких цифрах и поражению органов-мишеней в течение ближайших 10 лет, но и создает предпосылки к раннему формированию компонентов метаболического синдрома, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений в относительно молодом возрасте.
- Наличие АД и СД во время беременности должно рассматриваться как фактор риска развития заболеваний у женщин в более позднем возрасте.
- Важной частью немедикаментозной терапии женщин с ожирением и с гипертензивными нарушениями при беременности является своевременное (сразу после прекращения лактации) снижение веса с целью нормализации АД, предотвращения раннего развития комплекса метаболических расстройств и сердечно-сосудистых осложнений.
- АД во время беременности является предиктором развития эссенциальной АД. Гестационный СД увеличивает риск развития СД 2-го типа в более старшем возрасте
- Женщины с гестационным диабетом имеют менее благоприятный липидный профиль через 5–6 лет после родов.

- Пациентки, имеющие гипертензивные и метаболические нарушения во время беременности, требуют в течение всей жизни активного врачебного наблюдения и, при необходимости, проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Мигрень

Заболевание, встречающееся у женщин существенно чаще (в 3 раза), чем у мужчин. Обычно возникает в возрасте до 40 лет. Мигрень, протекающая с аурой, у женщин увеличивает практически вдвое риск основных сердечно-сосудистых событий ишемического инсульта, инфаркта миокарда, потребности в реваскуляризации и смерти от ишемических ССЗ.

Диагностические критерии мигрени без ауры

- А. Как минимум 5 приступов, отвечающих требованиям пунктов Б–Д.
- Б. Длительность приступа 4–72 часа (без адекватного лечения).
- В. Головная боль соответствует как минимум двум из следующих четырех характеристик:
 - 1) односторонняя локализация;
 - 2) пульсирующий характер;
 - 3) средняя или тяжелая интенсивность, препятствующая выполнению привычной деятельности;
 - 4) усиление при обычной физической нагрузке или ходьбе.
- Г. Во время головной боли наличие одного из двух следующих симптомов:
 - 1) тошнота и /или рвота;
 - 2) светобоязнь и звукобоязнь.
- Д. Наличие одной из трех следующих характеристик:
 - 1) анамнез, соматическое и неврологическое обследование не подтверждают вторичный характер головной боли;
 - 2) анамнез, соматическое и неврологическое обследование предполагают такое заболевание, но оно исключается целенаправленным исследованием;
 - 3) такое заболевание имеется, но возникновение приступов мигрени во временных отношениях не связано с ним.

Диагностические критерии мигрени с аурой

- А. Как минимум два приступа, отвечающих требованиям пункта Б.
- Б. Головная боль сопровождается как минимум тремя из четырех следующих характеристик:
 - 1) один и более полностью обратимых симптомов, указывающих на локальную церебральную корковую или стволовую дисфункцию;

- 2) как минимум один симптом ауры постепенно развивается в течение более чем 4 минут, или два и более симптомов развиваются последовательно;
- 3) ни один симптом ауры не продолжается дольше 60 минут, если их более одного, длительность ауры пропорционально увеличивается;
- 4) головная боль возникает вслед за аурой в разный временной период, не превышающий 60 минут (она может также возникать перед аурой или вместе с ней).

В. Наличие одной из трех следующих характеристик:

- 1) анамнез, соматическое и неврологическое обследование не подтверждают вторичный характер головной боли;
- 2) анамнез, соматическое и неврологическое обследование предполагают такое заболевание, но оно исключается целенаправленным обследованием;
- 3) такое заболевание имеется, но возникновение приступов мигрени во временных отношениях не связано с ним.

Профилактика приступов и лечение сопутствующих расстройств

Немедикаментозная профилактика

- Необходимо у каждого больного определить такие факторы (при их наличии) и обсудить возможные направления устранения или ослабления их действия. Большое значение имеют рациональная организация режима труда и отдыха, достаточный, но не избыточный сон.
- У части женщин прием оральных контрацептивов учащает или вызывает впервые в жизни приступы мигрени, в этих случаях следует рекомендовать другой вид контрацепции. В отдельных случаях, напротив, применение оральных контрацептивов может снизить частоту и интенсивность приступов мигрени;
- Некоторым больным целесообразно носить светозащитные очки (особенно в летнее время), поскольку яркий свет может провоцировать приступы мигрени.

Лекарственная профилактика мигрени

- Применение лекарственных препаратов с целью предупреждения приступов мигрени показано только при частых (два и более в месяц) и тяжелых приступах мигрени, и поэтому его необходимо проводить только небольшой (не более 10%) группе больных.
- К препаратам, используемым с целью профилактического лечения относятся бета-адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты, анти-

конвульсанты, блокаторы кальциевых каналов, нестероидные противовоспалительные средства.

Бета-адреноблокаторы являются препаратами первого порядка для профилактики мигрени. Из бета-адреноблокаторов наиболее часто используются **пропранолол** по 40–120 мг в сутки в 3–4 приема **метопролол** (карвитол) – 50–100 мг/сутки.

Из антидепрессантов наиболее широко используется **амитриптилин** по 25–75 мг в сутки, флуоксетин по 20 мг в сутки и др.

При отсутствии эффекта от бета-адреноблокаторов и антидепрессантов можно использовать блокаторы кальциевых каналов (чаще используется **верапамил** по 120–240 мг в сутки), а также применять **карбамазепин**, **вальпроаты** или другие противоэпилептические средства, а также нестероидные противовоспалительные средства.

Заболевания щитовидной железы

Группы риска по формированию наиболее угрожаемых в медико-социальном плане последствий йодного дефицита:

- дети и подростки;
- девочки-подростки;
- женщины фертильного возраста;
- беременные и кормящие женщины.

Рекомендованные уровни потребления йода

- 50 мкг – для детей грудного возраста (первые 12 месяцев жизни);
- 90 мкг – для детей младшего возраста (от 2 до 6 лет);
- 120 мкг – для детей школьного возраста (от 7 до 12 лет);
- 150 мкг – для подростков и взрослых (от 12 лет и старше);
- 290 мкг – для беременных и кормящих женщин.

Йодированная соль не решает проблемы в группах риска.

Гипотиреоз

Снижение функции щитовидной железы сопровождается снижением выработки тироксина (Т₄) и по закону обратной связи – повышением уровня тиротропного гормона (ТТГ).

Встречается у женщин в 7–10 раз чаще (1,5–2%), чем у мужчин (0,2%). Среди лиц старше 60 лет – у 6% женщин и 2,5% мужчин.

Наиболее частые причины – аутоиммунный дефицит, операции на щитовидной железе, опухоль щитовидной железы, лечение радиоактивным йодом.

Гипотиреоз может иметь разнообразные клинические проявления (обменно-гипотермический

синдром, отечный синдром – микседематозный отек, синдром эктодермальных нарушений, сердечно-сосудистые нарушения, изменения желудочно-кишечного тракта, психо-ментальные расстройства, анемический синдром, гипотиреоидную миопатию, синдром гиперпролактинемического гипогонадизма, синдром «пустого турецкого седла» и др.). Отсутствие специфической клинической симптоматики приводит к несвоевременной диагностике, недиагностированный гипотиреоз встречается у 3–5% больных отделений неэндокринологического профиля.

«Маски» первичного гипотиреоза:

1. Терапевтические: полиартрит, полисерозит, АГ, пиелонефрит, гепатит, гипокинезия толстой кишки.

2. Гематологические: железодефицитная, гипохромная и фолиево-дефицитная анемия.

3. Хирургические: желчекаменная болезнь.

4. Эндокринологические: акромегалия, ожирение, пролактинома, преждевременное половое созревание (редко), задержка полового созревания (часто).

5. Неврологические: миопатия.

6. Психиатрические: депрессия, микседематозный делирий, агрипния, снижение познавательных функций, интеллекта, ухудшение памяти и внимания, болезнь Альцгеймера.

7. Дерматологические: алопеция, гнездная плешивость.

8. Гинекологические: поликистоз яичников, миома матки, меноррагии, аменорея, галакторея-аменорея, гирсутизм. Нарушается овуляция и страдает продукция лютеинизирующего гормона. При исследовании эндометрия чаще выявляются пролиферативные изменения, реже – атрофические.

В связи с этим рекомендовано определение уровня ТТГ:

- у женщин в возрасте старше 50 лет, обратившихся к врачу по любому поводу;
- при женском бесплодии и любых нарушениях менструального цикла.

Выявление клинического и субклинического гипотиреоза, при котором слегка повышен уровень ТТГ при нормальном уровне Т₄, требует медикаментозной коррекции – назначение левотироксина в дозировках, восстанавливающих уровень ТТГ.

Гипертиреоз

Повышение функции щитовидной железы с повышением уровня тиреоидных гормонов Т₃ и Т₄ и снижением выработки ТТГ.

Наиболее частый вариант тиреотоксикоза – диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) – аутоиммунное заболевание, с выработкой стимулирующих

антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), которые стимулируют тиреоциты. При этом выявляется стойкое повышение продукции тиреоидных гормонов, как правило, диффузно увеличенная щитовидная железа и в большинстве (50–75%) случаев эндокринная офтальмопатия. Распространенность болезни Грейвса достигает 0,1% среди взрослого населения, встречается преимущественно у женщин молодого возраста, пик заболеваемости приходится на возраст от 25 до 40 лет.

Среди лиц пожилого возраста часто встречается **многоузловой и узловой токсический зоб**, в большинстве случаев являющийся йододефицитным заболеванием, при котором стойкая патологическая гиперпродукция тиреоидных гормонов обусловлена формированием в щитовидной железе автономно функционирующих тироцитов.

Клинические проявления тиреотоксикоза включают в себя сердцебиение, нарушения ритма сердца, потливость, повышенную утомляемость, раздражительность, плаксивость, тремор рук, характерную глазную симптоматику. Наиболее выражены клинические проявления у молодых женщин. У пожилых иногда единственным проявлением могут быть суправентрикулярные нарушения ритма сердца.

Выделяют:

1. **Субклинический тиреотоксикоз** – снижение уровня ТТГ в сочетании с нормальными уровнями свободного тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3).

2. **Манифестный (явный) тиреотоксикоз** – снижение уровня ТТГ и повышение уровня свободных T_4 и/или T_3 .

При болезни Грейвса в отличие от многоузлового зоба антитела к щитовидной железе повышены, наиболее специфичным является повышение антител к рецептору ТТГ. Высокие титры антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ) не являются специфичными для болезни Грейвса и могут определяться при любых аутоиммунных заболеваниях.

При проведении скинтиграфического исследования при диффузном токсическом зобе наблюдается диффузное накопление препарата, а при узловом – выявляются узлы и чередуются участки повышенного и пониженного захвата радиофарм препарата.

Лечение при болезни Грейвса проводят тиреостатическими препаратами либо радиоактивным йодом, либо хирургически, с последующей заместительной терапией левотироксином. Контроль эффективности лечения тиреостатиками проводят на 4 неделе лечения по уровню T_4 . Продолжительность лечения достигает 18–24 месяцев.

При многоузловом зобе прием тиреостатических препаратов эффективен лишь во время приема, а при

их отмене вновь проявляется клиническая симптоматика.

Нарушения функции щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста часто ведут к расстройствам менструального цикла и снижению фертильности.

Заболевания щитовидной железы и беременность

- Прирост объема щитовидной железы в период беременности составляет 10–15% при достаточном потреблении йода и до 16–31% в йододефицитных регионах.
- Беременность и роды у женщин с патологией щитовидной железы характеризуются высокой частотой осложнений:
 - ранние токсикозы (рвота беременных);
 - гестоз (54,5%);
 - хроническая внутриутробная гипоксия плода (27,7%);
 - угроза прерывания беременности;
 - увеличение риска преждевременных родов (18,2%);
 - 68,2% новорожденных имеют перинатальную энцефалопатию;
 - у 18–25% имеются аномалии развития плода (гидроцефалия, болезнь Дауна, функциональные нарушения, врожденный гипотиреоз, тиреотоксикоз);
 - при манифестном гипотиреозе осложнения в период беременности, родов и у плода встречаются в 2–3 раза чаще, чем при субклиническом гипотиреозе.

Особенности диагностики заболеваний щитовидной железы в период беременности

1. Во время беременности вследствие формирования и функционирования фетоплацентарного комплекса изменяется обмен тиреоидных гормонов и йода, что требует соответствующих подходов к диагностике гипотиреоза, отличающихся от таковых при отсутствии беременности. Так, во время беременности необходимо определять как уровень ТТГ, так и уровень свободного T_4 и учитывать тот факт, что уровень ТТГ в первые два триместра беременности может быть снижен у 25–30% женщин, что не является патологией. В III триместре физиологической беременности может определяться низконормальный или сниженный уровень свободного T_4 при нормальном ТТГ.

2. Для диагностики гипотиреоза у беременных – ТСГ (практически не применяется у не беременных).

3. Для диагностики тиреотоксикоза определение свободного T_3 .

4. Тонкоигольная пункционная биопсия безопасна при любом сроке беременности.

5. Сканирование щитовидной железы с ^{131}I исключается.

Длительно существующий тиреотоксикоз также опасен как для матери, так и для ребенка развитием невынашивания, осложнений беременности, врожденных уродств у ребенка. Тем не менее при правильном и своевременном лечении тиреостатическими препаратами риск осложнений не выше, чем у здоровых женщин.

Лечение нарушений функции щитовидной железы во время беременности

Гипотиреоз

- Выявление гипотиреоза до планируемой беременности требует медикаментозной коррекции, и при наступлении беременности дозы замещающего препарата увеличивают на 50%.
- Тактика ведения беременной с гипотиреозом зависит от уровня ТТГ и наличия антител к пероксидазе тироцитов, исследование которых необходимо провести в ранние сроки беременности (до 12 недель):
 - при отсутствии антител к пероксидазе тироцитов и уровне ТТГ менее 2 мЕд/л никаких дополнительных вмешательств не требуется и проводят обычное наблюдение за течением беременности;
 - при повышенном уровне антител к пероксидазе тироцитов тактика зависит от уровня ТТГ:
 - уровень ТТГ менее 2 мЕд/л – проводят повторное исследование ТТГ на 6 месяце беременности и принимают решение о дальнейшей тактике ведения. Проводят контроль функции щитовидной железы в послеродовом периоде;
 - уровень ТТГ находится в пределах от 2 до 4 мЕд/л – рассматривают вопрос о назначении заместительной терапии L-тироксинном. Проводят контроль функции щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде;
 - при ТТГ более 4,0 мЕд/л – назначают терапию L-тироксинном и проводят наблюдение в послеродовом периоде.
- Выявление гипотиреоза у беременной женщины – абсолютное показание для немедленного начала заместительной терапии L-тироксинном.
- Заместительная терапия гипотиреоза у беременной женщины не исключает проведения йодной профилактики во время беременности и лактации

лекарственными препаратами йода в дозировках 200–250 мкг в сутки.

Гипертиреоз

Диагностика тиреотоксикоза у беременных может быть затруднена, так как рвота, потливость, чувство жара, сердцебиение, нервозность и увеличенная щитовидная железа могут при беременности и не быть связаны с нарушением функции щитовидной железы, в связи с чем необходимо проведение анализа уровня тиреоидных гормонов и ТТГ в крови.

Эндокринная офтальмопатия выявляется у 90% пациенток с болезнью Грейвса и практически не встречается при транзиторном гестационном гипертиреозе. При болезни Грейвса выявляется значительное и стойкое повышение уровней свободных T_4 и T_3 и снижение уровня ТТГ вплоть до нуля. При транзиторном гестационном гипертиреозе уровень ТТГ снижен, но никогда не достигает нуля, уровень свободного T_4 повышен умеренно. Хорошо компенсированный гипертиреоз не влияет на течение беременности. При беременности необходим тщательный подбор дозы препарата для лечения тиреотоксикоза. Назначают минимальную дозу, необходимую для поддержания уровня тиреоидных гормонов на верхней границе нормы (или даже несколько выше нормы), так как передозировка тиреостатических препаратов может вызвать развитие зоба и гипотиреоза у плода. В некоторых случаях производят отмену тиреостатиков с 4 по 6 месяц беременности. После родов требуется тщательный контроль во избежание рецидива заболевания. Доза L-тироксина при гипотиреозе для беременных: 2,3 мкг на килограмм веса).

Следует учитывать, что некомпенсированный гипотиреоз матери во время беременности может быть причиной врожденного гипотиреоза у новорожденных, который приводит к необратимым изменениям в нервной системе и является одной из основных причин кретинизма. У всех новорожденных в рамках скрининга на врожденный гипотиреоз берется кровь (из пятки) на 4–5-й день жизни, в которой определяют уровень ТТГ. При сомнительном результате исследование повторяют. При врожденном гипотиреозе следует как можно раньше начинать заместительное (пожизненное) лечение тиреоидными гормонами (левотироксинном). От того, насколько рано начато лечение, зависит очень многое и в первую очередь умственное развитие ребенка. Контроль за лечением осуществляется по оценке клинической картины, массы тела, общего и психического развития, уровня ТТГ и T_4 (на первом году жизни – каждые 3 мес).

Первое информационное письмо

IV Всероссийская конференция ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Москва, 4–5 февраля 2010 года

Организаторы конференции:

- 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 **30 декабря 2009 года** — *1 200 рублей*, с **30 декабря** — *1 500 рублей*. Опубликование тезисов (одна работа) — *450 рублей*. Сумма не включает стоимость сборника тезисов.

ВНИМАНИЕ!

Почтовые денежные переводы в качестве оплаты не принимаются!

Банковские реквизиты

Получатель платежа:

Общество с ограниченной ответственностью «Компания Медиком»

Р/С 40702810600280000611 в ОАО «Банк Москвы» г. Москва

К/С 30101810500000000219

БИК 044525219 ИНН / КПП 7707581000 / 770901001

ОГРН 1067746398708 ОКПО 94105707

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 **30 декабря 2009 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: redakciya@gzrf.ru и stv-medicoms@yandex.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 30 декабря 2009 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 – *4 500 рублей*, одноместный номер – *3 500 рублей*, место в двухместном номере – *2 500 рублей*, для граждан других государств – *на 50% дороже*.

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

Контактные телефоны: **8 (499) 972-9612, 8 (985) 763-0420**

E-mail: **stv-medicoms@yandex.ru, redakciya@gzrf.ru**

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