ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научное общество по проблемам женского здоровья

Всероссийское научное общество кардиологов

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

Журнал является рецензируемым изданием

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Периодичность издания 4 раза в год

Установочный тираж 10 000 экз.

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

Учредитель и издатель ООО «Компания Медиком»

Адрес: 127473 Москва, а/я 82

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
М.Г. ГЛЕЗЕР

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Ф.Т. Агеев

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

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

Научный редактор
Р.Т. Сайгитов

Выпускающий редактор
Т.В. Соловьева

PROBLEMS OF WOMEN HEALTH

Society of women's health problems

Society of cardiology of Russian Federation

Founder
and Publisher

«Medicom Company»

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

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

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

E-mail:
redakciya@gzrf.ru

EDITOR-IN-CHIEF
M.G. GLEZER

DEPUTY EDITOR
F.T. Ageev

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

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

Research Editor
R.T. Saygitov

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

М.Г.Глезер
К 110-летию открытия ренина 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

К.Наркевич
Сравнение домашнего и офисного артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией, леченных зофеноприлом или лозартаном 7

М.Г.Глезер, Р.Т.Сайгитов от имени участников исследования
Качество жизни у мужчин и женщин с артериальной гипертонией. Результаты программы БОЛЕРО 15

Е.Г.Лилеева, А.Л.Хохлов
Клинико-экономическая эффективность обучения в «Школе пациента» мужчин и женщин с артериальной гипертонией высокого риска 22

А.И.Чесникова, Е.А.Лаврик
Особенности течения хронической сердечной недостаточности у мужчин и женщин, перенесших инфаркт миокарда 29

Я.И.Коц, О.Д.Константинова, Ю.В.Лискова
Применение комбинированной терапии у женщин с сердечной недостаточностью и менопаузальным синдромом в ранней постменопаузе 34

С.Г.Алексанян
Тактика ведения и принципы гормональной терапии женщин в перименопаузе с гиперэстрогеновым типом нарушения менструальной функции 39

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

О.Л.Барбараш, Н.В.Артымук, Н.А.Барбараш
Дилатационная кардиомиопатия в акушерской практике (обзор литературы и клинический случай) 45

О.М.Драпкина
Роль блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для прогноза женщин с артериальной гипертензией 50

ЛЕКЦИИ

Н.Ш.Загидуллин, Ш.З.Загидуллин
Комплаенс при терапии статинами 56

В.Б.Миникаев
Клиника и варианты течения бреда ревности у женщин при расстройствах шизофренического спектра 62

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

О.К.Семёнова, Л.А.Егорова
Состояние репродуктивной функции у женщин со внематочной беременностью 67

ИНФОРМАЦИЯ

Список статей, размещенных в журнале «Проблемы женского здоровья» в 2006–2007 годах 70

СОДЕРЖАНИЕ

REDACTOR SPEECH

M.G.Glezer
110 years after the discovery of renin 5

ORIGINAL ARTICLES

K.Narkiewicz
Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan 7

M.G.Glezer, R.T.Saygitov on behalf of participants of programm
Quality of life in men and women with arterial hypertension. Results of BOLERO programm 15

E.G.Lileeva, A.L.Hohlov
Clinical and cost-effectiveness analyses of education of men and women with high-risk arterial hypertension in «Patient's school» 22

A.I.Chesnikova, E.A.Lavrik
Course of congestive heart failure after a myocardial infarction in men and women 29

J.I.Kotz, O.D.Konstantinova, J.B.Liskova
Combination therapy of heart failure in women with menopausal syndrome in early postmenopause 34

S.G.Aleksanyan
The management and principles of hormone therapy of hyperestrogen type of menstrual function violation in perimenopause 39

REVIEWS

O.L.Barbarash, N.B.Artymuk, N.A.Barbarash
Dilated cardiomyopathy in obstetrical practice (literature review and case report) 45

O.M.Drapkina
The role of rennin-angiotensin-aldosterone system blockade in the prognosis in women with arterial hypertension 50

LECTURES

N.S.Zagidullin, S.Z.Zagidullin
Compliance in statins therapy 56

V.B.Minikaev
Clinical presentation and types of clinical courses of jealousy delirium in women with schizophrenic disorders 62

DOCTOR'S GUIDE

O.K.Semenova, L.A.Egorova
Reproductive function in women with abdominal pregnancy 67

INFORMATION

Articles published in 2006–2007 70

К 110-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ РЕНИНА

М.Г. Глезер

Мы начинаем публикацию серии статей, посвященных различным аспектам применения препаратов, влияющих на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В 2008 году исполняется 110 лет со дня открытия Robert Tigerstedt и его учеником Per Gunnar Bergman вещества, выделенного из почки кролика, при введении которого у другого кролика было отмечено повышение артериального давления (АД). Вещество это получило название *ренин*, что послужило началом интереснейшего периода в истории физиологии и привело к пониманию многих механизмов регуляции АД, процессов адаптации и дезадаптации в сердечно-сосудистой системе. Были установлены этапы превращения ангиотензиногена под влиянием ренина в ангиотензин I, его дальнейшее превращение в ангиотензин II – мощнейший сосудосуживающий и митогенный фактор, под влиянием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Установлена идентичность АПФ ферменту кининазе II, которая вызывает деградацию вазодилатирующего агента брадикинина в неактивные кинины и, тем самым, снижает его благоприятное воздействие на эндотелий сосудов (*рис. 1*).

Фармакологические исследования послужили толчком к созданию в последней четверти XX века новых классов лекарственных препаратов, которые позволили изменить течение и прогноз тяжелейших заболеваний сердечно-сосудистой системы. По крайней мере четыре класса препаратов, широко используемых в клинической практике, оказывают ингибирующее действие на ренин-ангиотензин-альдостроновую систему:

– β-адреноблокаторы, уменьшающие выработку ренина, влияя на β-клетки юкстагломерулярного аппарата почек;

– ингибиторы АПФ (ИАПФ), которые, блокируя кининазу II, уменьшают образование ангиотензина II и сохраняют высокий уровень брадикинина;

– антагонисты к рецептору ангиотензина II первого типа (АРА), которые блокируют действие ангиотензина II, образующегося не только за счет действия АПФ, но и за счет химазных или других путей в тканях;

– антагонисты альдостерона, уменьшающие его уровень и тем самым снижающие задержку натрия и жидкости в организме.

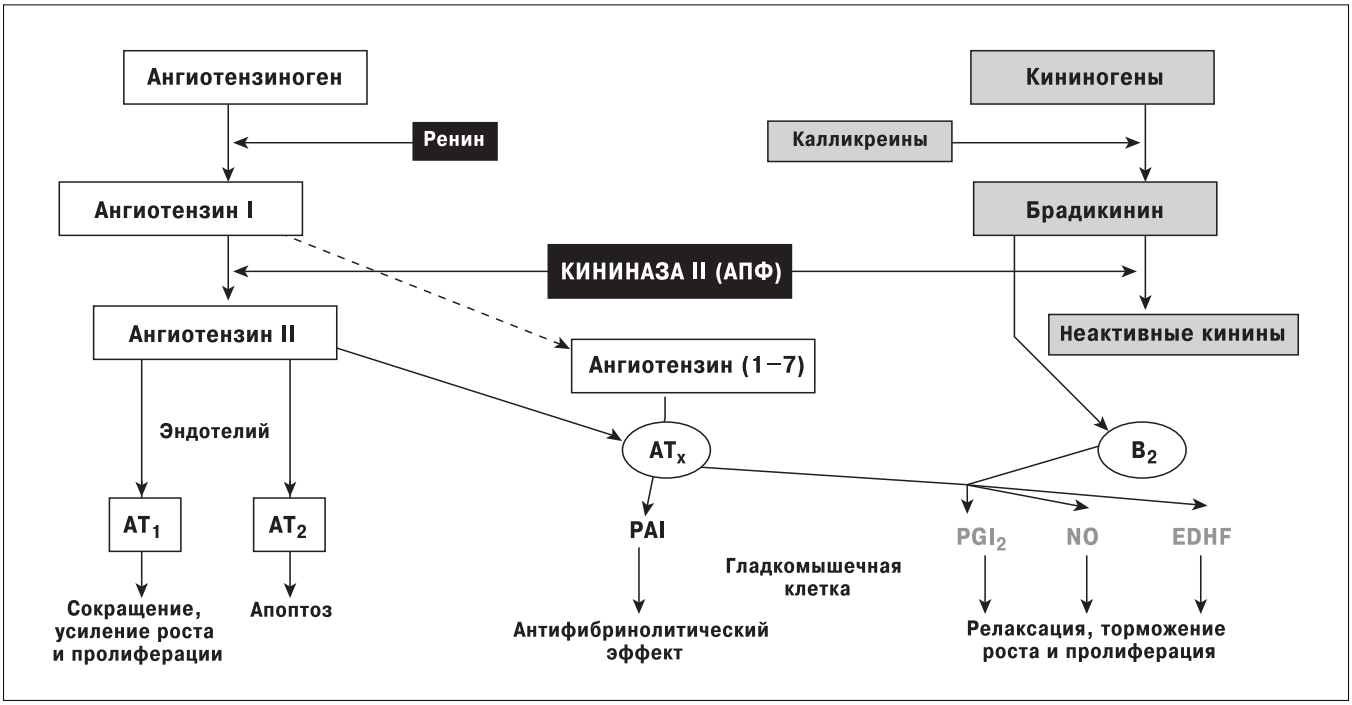

Рисунок 1. Схема ренин-ангиотензиновой и кинин-калликреиновой системы

Установлено, что ангиотензин II играет существенную роль не только в поддержании высокого артериального давления, но и влияет на формирование атеросклеротического поражения сосудов. Причем воздействие это многообразно.

- **Ремоделирование сосудов**
  - Утолщение медии и адвентиции
  - Увеличение синтеза коллагена
  - Уменьшение соотношения просвета сосуда к медии
- **Увеличение гемодинамической нагрузки на стенку сосудов**
  - Механическое повреждение интимы
  - Усиление тканевого образования АТ II
- **Повреждение эндотелия**
  - Апоптоз эндотелиальных клеток
- **Прямое и опосредованное нарушение эндотелиальной функции**
  - Усиление выработки эндотелина-1
  - Извращение нормальной реакции на ацетилхолин
  - Увеличение деградации брадикинина
  - Уменьшение выработки эндотелий расслабляющих факторов (NO, фактор гиперполяризации эндотелия, простагландин I2, простациклин)
- **Увеличение миграции клеток крови и гладкомышечных клеток в бляшку**
  - Усиление выработки моноцитарного хемоатрактанта (MCP-1)
  - Усиление выработки тромбоцитарного фактора роста (αβ-PDGF)
  - Экспрессия генов, ответственных за продукцию интерлейкинов и факторов роста (TNF-α , IL-1, γ-интерферона) Т-лимфоцитами
- **Усиление окислительного стресса**
  - Активация нейтрофилов и макрофагов
  - Окисление ЛПНП
- **Усиление коагуляции**
  - Потеря тромборезистентной поверхности эндотелия
  - Уменьшение образования тканевого активатора плазминогена
- **Снижение фибринолитической активности**
  - Уменьшение простациклина
  - Увеличение образования ингибитора активатора плазминогена
- **Усиление выработки остеопонтина**
  - Увеличение кальцификации бляшки
- **Ослабление фиброзной «шапочки» бляшки**
  - Увеличение образования интерлейкинов
  - Окислительный стресс

Эти данные позволили использовать препараты, блокирующие активность ангиотензина II, для замедления прогрессирования атеросклеротического процесса (исследования HOPE, EUROPA). Известно, что внедрение в клиническую практику ингибиторов АПФ (ИАПФ) изменило судьбу пациентов с сердечной недостаточностью, повысив их выживаемость.

В настоящее время проводится подробный анализ накопившихся знаний по сопоставлению эффектов различных классов антигипертензивных препаратов, в том числе влияющих и на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ниже нами приведен перевод статьи Krzysztof Narkiewicz из отделения гипертонии и диабетологии Гданьского медицинского университета, посвященной сопоставлению антигипертензивной эффективности ИАПФ зофеноприла и первого препарата из группы АРА – лозартана. Зофеноприл является липофильным пролекарством. Его принципиальным отличием от всех препаратов этого класса является наличие в структуре двух сульфгидрильных групп, с которыми связывают мощное антиоксидантное действие препарата.

СРАВНЕНИЕ ДОМАШНЕГО И ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ЛЕЧЕННЫХ ЗОФЕНОПРИЛОМ ИЛИ ЛОЗАРТАНОМ

РЕЗЮМЕ

В параллельное двойное слепое, многоцентровое исследование были включены 375 пациентов с мягкой или умеренной гипертензией – диастолическое АД (ДАД) между 95 и 110 мм рт. ст. в положении сидя, не имевшие других признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Больные в течение 12 недель получали ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) зофеноприл 30 мг один раз в сутки (титровали до 60 мг в сутки) или антагонист рецепторов ангиотензина II 1-го типа (АРА) – лозартан в дозе 50 мг в сутки (титровали до 100 мг в сутки). Уровень АД оценивали в клинике, а также пациенты измеряли его сами в течение рабочего дня и во время отдыха. Эти измерения пациенты делали до и во время клинических исследований. В результате 12-недельного лечения степень снижения систолического АД (САД) и ДАД у пациентов в группах сравнения была одинаковой. Однако раннее снижение ДАД, а также снижение ДАД в течение первого месяца было достоверно более выражено в группе получавших зофеноприл по сравнению с группой пациентов, леченных лозартаном (p = 0,01 и p = 0,003, соответственно). Через три месяца лечения и увеличения дозы при титровании клиническое снижение АД было аналогичным в обеих группах. Следует, тем не менее, отметить, что большее число пациентов с лозартаном использовали более высокую дозу (42,1%) по сравнению с зофеноприлом (33,1%). Оценка АД дома продемонстрировала, что САД и ДАД были существенно ниже по сравнению с измерениями АД, сделанными сфигмоманометрическим методом в клинике. В частности, оценки за 2–3 дня до визитов в клинику во время рабочих дней и в дни отдыха давали более низкие значения, в то время как измерения при визите в клинику давали более высокие значения, аналогичные традиционным измерениям АД, сделанным врачом. Количество и тяжесть побочных эффектов, связанных с проводимым лечением, были в большинстве случаев незначительными и аналогичными в обеих группах. Таким образом, проведенное исследование показало, что зофеноприл в клинически рекомендованных дозах является, по крайней мере, терапевтическим эквивалентом лозартану при оценке АД стандартным сфигмоманометрическим методом в клинике или дома при измерении АД самим пациентом. Зофеноприл, однако, вызывает более быстрое начальное снижение АД в течение первого месяца терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, зофеноприл, лозартан, лечение.

ABSTRACT

In a parallel double-blind multicentre study, 375 hypertensive patients were enrolled and treated with either the angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) zofenopril 30 mg once daily (titration 60 mg od) or the angiotensin II type 1 receptor (AT1) antagonist losartan 50 mg od (titration 100 mg od). Patients with mild to moderate hypertension, defined as a diastolic blood pressure (DBP) between 95 and 110 mmHg in the sitting position without other signs of cardiovascular disease were enrolled and treated for 12 weeks. BP was assessed in the clinic, and self-measured by the patients at home during a working day and a holiday, as well as before and at the clinic follow-ups. Systolic (SBP) and DBP were significantly reduced in both treatment groups to a similar extent at the end of the 12-week study. However, the immediate or early reduction of DBP as well as DBP reduction over the first month was significantly greater with zofenopril (p50.01 and p50.003, respectively) compared with losartan treatment. After 3 months of treatment and dose up-titration, clinic BP reductions were similar in both groups. However, more subjects with losartan had used a higher dose step (42.1%) compared with zofenopril (33.1%). Home BP assessments demonstrated that systolic and diastolic pressures were substantially lower than the BP measurements made by sphygmomanometer in the clinic. In particular, assessments 2-3 days before the clinic visits during working days and holidays were characteristically lower, while the measurements during the clinic visits were largely similar to the conventional BP measurements by the doctor. The number and the severity of adverse events, related to the study medications, were largely benign and similar in both groups. The present study demonstrates that zofenopril in clinically recommended doses is at least therapeutically equivalent to losartan treatment, when assessed by conventional sphygmomanometry at the doctor's office or at home by self-measured BP assessments by the patients. Zofenopril however, induces a more rapid initial lowering of BP over the first month of therapy.

Key words: arterial hypertension, zofenopril, losartan, treatment.

К. Наркевич
Отделение гипертонии и диабетологии Гданьского медицинского университета

Krzysztof Narkiewicz
Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan.
Blood Pressure 2007, 16(Suppl 2), 7–12

Большинство антигипертензивных препаратов у пациентов с мягкой или умеренной формой артериальной гипертонии снижают клиническое (офисное – измеренное в кабинете врача) АД на 10–15% [1, 2]. Начальная монотерапия обычно эффективно снижает АД примерно у 50% общей популяции пациентов, в то время как пациенты со 2 или 3 стадией артериальной гипертонией часто нуждаются в применении нескольких препаратов. В результате в больших клинических исследованиях эффективность большинства антигипертензивных агентов в оптимальных дозах часто бывает сравнимой, хотя могут иметь место выраженные индивидуальные различия в отвечаемости на разные классы препаратов, а также между отдельными антигипертензивными препаратами [1–3]. Таким образом, вы-

бор терапии для конкретного пациента обычно основывается на комплексной оценке различных характерных для него параметров, таких как группа сердечно-сосудистого риска, наличие сопутствующих заболеваний, возраст, раса или этническая группа, ответ на ранее применяемые препараты, а также имевшиеся ранее побочные реакции [1, 2].

Для особых групп пациентов, например, пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом с наличием или без нефропатии, пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий, обычно в качестве препаратов первой линии используют ИАПФ или АРА [1–4]. Применение этих препаратов основано на положительных результатах недавних клинических исследований по их использованию у пациентов с метаболическими нарушениями [5–10].

Эффективность и переносимость зофеноприла при лечении эссенциальной гипертензии были оценены ранее при моно- и комбинированной терапии [11, 12]. В монотерапии зофеноприл был достоверно более эффективен, чем плацебо, в снижении АД по результатам 24-часового его мониторирования. В недавних сравнительных исследованиях зофеноприл в дозе 30–60 мг/сут при однократном приеме был, по крайней мере, столь же эффективен в снижении ДАД, как атенолол в дозе 50–100 мг/сут, амлодипин в дозе 5–10 мг/сут или эналаприл в дозе 20–40 мг/сут [13–15]. Более того, неблагоприятные эффекты, описанные для зофеноприла, являются класс-специфичными и преходящими, их частота аналогична или даже ниже, чем у антигипертензивных препаратов других классов [11, 12].

Результаты исследований SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) продемонстрировали, что раннее назначение зофеноприла пациентам с острым инфарктом миокарда сопровождается достоверным снижением случаев больших сердечно-сосудистых событий (смерть и застойная сердечная недостаточность) у пациентов высокого риска, при передней локализации инфаркта миокарда, которым не проводился тромболизис [16–19]. Более того, защитный эффект зофеноприла был более выраженным в подгруппах пациентов наиболее высокого риска, а именно имевших в анамнезе сахарный диабет или артериальную гипертонию.

Подобные успешные исходы в популяции больных с артериальной гипертонией и добавленным сердечно-сосудистым риском были продемонстрированы для АРА, таких как лозартан, в исследовании LIFE [9]. В частности, успех был более выраженным в подгруппе больных сахарным диабетом, где лечение лозартаном приводило к уменьшению первичной комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности (кардиоваскулярная смерть, инсульт или инфаркт миокарда) на 24% и общей летальности – на 39% [20]. Кроме того, существенный успех по влиянию на заболеваемость и летальность у больных диабетом был получен в исследованиях SCOPE и VALUE [21].

Целью настоящего исследования явилось сопоставление антигипертензивной эффективности зофеноприла и лозартана, как прототипа АРА, в течение 12-недельной терапии пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертонией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено как сравнительное в параллельных группах двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое у пациентов с легкой и умеренной гипертонией. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации после утверждения соответствующими этическими комитетами различных исследовательских центров. В целом 360 пациентов с легкой и умеренной гипертонией были включены в исследование, из которых 327 пациентов соответствовали критериям включения и не имели характеристик, описанных в качестве критериев не включения. В исследование включали пациентов с легкой и умеренной гипертонией в возрасте 18–75 лет. Демографические и другие характеристики пациентов представлены в *таблице 1*. Пациенты с тяжелыми или вторичными формами гипертонии, так же как и пациенты, принимающие 2 и более антигипертензивных препарата на начальном скрининговом визите, не включались в

Таблица 1

Характеристика пациентов

Группы	Зофеноприл	Лозаратан	*p*
Число пациентов, абс.	165	162	–
Женщины, абс. (%)	85 (52)	94 (58)	0,981
Возраст, годы	58 ± 10	58 ± 9	0,273
Индекс массы тела, кг/м^2	28,2 ± 3,0	28,6 ± 3,1	0,242
Ранее лечились, абс. (%)	126 (76)	116 (72)	0,327

Примечание.
Количественные показатели представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение.

исследование. Не включали также пациентов, имеющих почечные осложнения, вызванные сердечно-сосудистыми заболеваниями, и больных с инсулинозависимым сахарным диабетом. Также не включали пациентов, принимающих сопутствующие препараты, для которых известно взаимодействие с исследуемыми препаратами.

В исследовании использовали коммерчески доступные зофеноприл (Менарини) и лозартан. Исследуемые препараты, помещенные в специальные оболочки для гарантии «ослепленности», назначали утром. АД измерялось в положении сидя стандартным ртутным сфигмоманометром после, по крайней мере, 20-минутного отдыха. При каждом клиническом визите САД и ДАД измеряли также в положении стоя. Пациенты включались в исследование, если они имели стабильную диастолическую гипертонию, определенную как «клиническое» ДАД между ⩾ 95 мм рт. ст. и менее 110 мм рт. ст., оцененное как среднее из 3 последовательных измерений на визите рандомизации. Пациентов рандомизировали для получения либо зофеноприла внутрь в дозе 30 мг однократно (с последующим титрованием до дозы 60 мг однократно), либо лозартана внутрь 50 мг однократно (с титрованием до 100 мг однократно в сутки). Пациенты должны были приходить в клинику для 2 визитов до рандомизации, на рандомизацию и на три пострандомизационных визита (на 4, 8 и 12 неделе после рандомизации).

Дозы зофеноприла и лозартана повышали на 4 неделе, если ДАД было более 90 мм рт. ст. или его уменьшение было менее 10 мм рт. ст. на этом визите. Помимо измерения АД, на каждом визите регистрировали нежелательные явления и проводили лабораторные исследования крови на рандомизации и в конце исследования. Пациент осматривался врачом утром, и АД измеряли через 10 мин после нахождения в покое в положении лежа. Сидя и стоя АД определяли после измерения в положении лежа. АД измеряли стандартным ртутным сфигмоманометром на одной и той же руке; систолическое давление определялось по первому тону Короткова, а диастолическое – по пятому тону Короткова.

В дополнение к обычному измерению АД в клинике сфигмоманометром, проводимому врачом, артериальное давление измерялось также пациентами дома (Omron, модель HEM-705CP). Измерение осуществлялось дома пациентом в течение одного рабочего и одного выходного дня. АД измерялось 4 раза в сутки с оценкой диастолических и систолических значений. Дополнительные измерения проводились также пациентом за 2–3 дня до визита в клинику, а также во время визита в клинику. Оценка проводилась 3 раза в период исследования: на визите рандомизации, до 4-недельного визита и в конце 12-недельного периода лечения. Электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях регистрировалась в качестве стандартного физикального обследования в начале и конце исследования.

В период исследования не был разрешен прием других антигипертензивных препаратов, кроме препаратов исследования.

Нежелательные явления оценивались в период исследования, регистрировались в специальных формах и кодировались с использованием терминов из словаря MEDdra. События классифицировались в соответствии с классами ВОЗ, и оценивалась их связь с исследуемым препаратом. Нежелательные явления оценивались с точки зрения тяжести их проявления.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью программы SAS. Первичной целью анализа было сравнение исходных показателей, зарегистрированных при включении пациента в исследование, и их изменение через 4, 8 и 12 недель лечения. Все сравнения различий до и после лечения были выполнены с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) и U-теста Манна–Уитни. Анализ эффективности лечения был выполнен с учетом всех пациентов, включенных в исследование (intension-to-treat analysis). Полуколичественные переменные анализировали с помощью теста Вилкоксона. Все сравнения были двусторонними, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 327 пациентов, рандомизированных в это исследование, 165 были в группе зофеноприла и 162 – в группе лозартана. Пациенты были молодого или среднего возраста (*табл. 1*) со средним САД/ДАД в группе зофеноприла 158 / 99 мм рт. ст. и в группе лозартана – 158 / 99 мм рт. ст. Зофеноприл в дозе 30 мг и лозартан в дозе 50 мг назначали в течение 4 недель. После этого периода дозы могли быть удвоены у тех, кто не отвечал на лечение, или в тех случаях, когда снижение ДАД было менее 10 мм рт. ст.

В течение начального 4-недельного периода лечения САД / ДАД уменьшилось на 16,6 ± 11,4 / 12,8 ± ± 6,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$ / $p < 0,001$) в группе зофеноприла ($n = 157$) и на 13,2 ± 11,2 / 10,5 ± 7 мм рт. ст. ($p < 0,001$ / $p < 0,001$) в группе лозартана ($n = 145$).

На этом визите снижение САД и ДАД, вызванное зофеноприлом, было более выраженным, чем снижение, вызванное лозартаном (3,4 / 2,3 мм рт. ст.; $p < 0{,}001$ / $p < 0{,}03$) (*табл. 2*). Различий в частоте сердечных сокращений в группах сравнения обнаружено не было. Более того, доля пациентов, достигших ДАД ниже 90 мм рт. ст. и/или снизивших давление, по крайней мере, на 10 мм рт. ст., в группах сравнения также была одинаковой. Через 8 и 12 недель терапии отмечалось лишь незначительное дальнейшее снижение АД в группе леченных зофеноприлом и лозартаном. Повышение дозы было проведено 48 пациентам в группе зофеноприла и 58 – в группе лозартана. Значения САД и ДАД в положении сидя представлены в таблице 3. У тех пациентов, которые не отвечали на лечение, степень снижения ДАД составила примерно половину от степени снижения, наблюдавшейся у больных с хорошим ответом на лечение в обеих группах (*табл. 3*).

Измерение САД и ДАД дома с помощью прибора OMRON проводилось самими пациентами за 2–3 дня до визита в клинику, в рабочий и выходной день и в день консультации врача. Результаты измерения АД в домашних условиях (*табл. 4*) демонстрируют, что средние значения САД и ДАД, измеренные пациентом, были значительно ниже, чем измерение сфигмоманометром в клинике во время визита. Более того, достоверные, но слабо выра-

Таблица 2

Систолическое и диастолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя в группах пациентов, леченных зофеноприлом или лозартаном в течение 12 недель

Период	Зофеноприл (САД / ДАД)	Лозартан (САД / ДАД)	*p*
Исходно	158 ± 12 / 99 ± 3	158 ± 12 / 99 ± 3	0,888 / 0,544
Через 4 недели	141 ± 4 / 86 ± 8	145 ± 16 / 89 ± 8	0,058 / 0,006
Через 8 недель	141 ± 3/85 ± 8	141 ± 15 / 86 ± 8	0,987 / 0,170
Через 12 недель	140 ± 15 / 84 ± 8	140 ± 15 / 86 ± 8	0,985 / 0,117

Примечание.

Показано среднее ± стандартное отклонение артериального давления в мм рт. ст. (зофеноприл в дозе 30–60 мг в сутки, $n = 150$ человек; лозартан – 50–100 мг в сутки, $n = 139$ человек). Повышение доз у лиц с недостаточным эффектом могло проводиться на 4 неделе.

Статистическое сопоставление проводилось методом ANOVA. Снижение САД и ДАД на 4, 8 и 12 неделях по сравнению с исходным во всех случаях было достоверным ($p < 0{,}001$).

Таблица 3

Диастолическое АД у пациентов, леченных зофеноприлом и лозартаном в течение 12 недель, в зависимости от выраженности ответа на лечение

Пациенты с хорошим ответом на лечение (нет увеличения дозы)	**Зофеноприл 30 мг**	**Лозартан 50 мг**	***p***
Исходно	98 ± 3	99 ± 3	0,535
Через 4 недели	82 ± 5	83 ± 6	0,027
Через 8 недель	82 ± 7	83 ± 7	0,455
Через 12 недель	81 ± 7	83 ± 7	0,046
Пациенты без достаточного эффекта на лечение (увеличение дозы)	**Зофеноприл 60 мг**	**Лозартан 100 мг**	***p***
Исходно	100 ± 4	100 ± 3	0,716
Через 4 недели	95 ± 5	96 ± 5	0,482
Через 8 недель	91 ± 7	91 ± 8	0,950
Через 12 недель	91 ± 7	89 ± 9	0,372

Примечание.

Данные представлены в виде среднего + стандартного отклонения изменения давления в мм рт. ст. (в группе с зофеноприлом – 123 пациента, ответивших на лечение, и 27 – с недостаточным эффектом; с лозартаном – 111 ответивших на лечение и 28 – с недостаточным эффектом).

Статистическая обработка различий между лечением оценена с помощью теста ANOVA. Уменьшение ДАД на 4, 8 и 12 неделе лечения по сравнению с исходным во всех случаях было достоверным ($p < 0{,}001$).

Таблица 4

Сопоставление артериального давления, измеренного сфигмоманометром в клинике и пациентом дома аппаратом Omron

Измерение АД	Зофеноприл	Лозартан	*p*
Диастолическое АД (мм рт.ст.)			
Сфигмоманометр (исходно)	99 ± 3	99 ± 3	
Через 12 недель			
Сфигмоманометр	85 ± 8	86 ± 8	0,116
Omron (во время визита)	87 ± 10	88 ± 11	0,254
Omron (за 2–3 дня до визита)	80 ± 8	82 ± 9	0,206
Систолическое АД (мм рт.ст.)			
Сфигмоманометр (исходно)	158 ± 12	158 ± 12	
Через 12 недель			
Сфигмоманометр	139 ± 14	134 ± 15	0,838
Omron (во время визита)	130 ± 16	141 ± 19	0,936
Omron (за 2–3 дня до визита)	130 ± 16	134 ± 15	0,027

Примечание.

Значение исходного артериального давления в группах представлено при измерении до, во время назначенного визита так же, как измеренное в рабочие и выходные дни, до и после полудня. Показано среднее ± стандартное отклонение артериального давления в мм рт. ст. в группах, имевших намерение лечиться (зофеноприл в дозе 30 мг в сутки (150 человек), лозартан 50 мг в сутки (139 человек).

Статистическое сопоставление проводилось методом ANOVA. Снижение САД и ДАД на 12 неделе по сравнению с исходным во всех случаях было достоверным ($p < 0,001$).

женные различия наблюдались после 4–12 недель лечения зофеноприлом или лозартаном, независимо оттого, были ли сделаны измерения в рабочие или выходные дни.

Нежелательные явления, классифицированные в соответствии со словарем побочных реакций ВОЗ, регистрировались на каждом запланированном визите в виде спонтанного сообщения и ответов на вопросы. Тяжесть, начало, длительность и окончание явлений не различались между 2 группами лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

ИАПФ и АРА подавляют генерацию и клеточные сигналы ангиотензина II, однако механизмы этих эффектов не одинаковы. Несмотря на существенные различия в механизме подавления действия ангиотензина II, модуляции действия различных гормонов и активности рецепторов, оба класса препаратов одинаково снижают физиологические и клинические проявления эффекта ангиотензина II. При использовании в клинике ИАПФ и АРА являются хорошо переносимыми антигипертензивными препаратами, которые, в частности, весьма полезны у больных с сахарным диабетом, так же как в когорте больных с артериальной гипертонией и множественными факторами риска [21, 22]. У больных с гипертонией после инфаркта миокарда и при стабильной коронарной болезни сердца терапия ИАПФ и АРА продемонстрировала значительное снижение показателя летальности, что лишь отчасти зависело от нормализации гемодинамических параметров [5–10]. Более того, ингибирование ренин-ангиотензиновой системы ИАПФ или АРА улучшает эндотелиальную дисфункцию, что связывают с их положительным эффектом на чувствительность к инсулину и снижением окислительного стресса у пациентов с артериальной гипертонией [22].

В данном исследовании оба препарата достоверно снижали САД на 17 и 13 мм рт. ст., соответственно, через 4 недели лечения. В этот же интервал времени достоверное уменьшение ДАД наблюдалось при лечении зофеноприлом (–13 мм рт. ст.) и лозартаном (–11 мм рт. ст.). Снижение ДАД, вызванное зофеноприлом, было статистически более выражено, чем при лечении лозартаном. Кроме того, в группе леченных лозартаном более часто требовалось повышение доз препарата (42%) в сопоставлении с группой, леченной зофеноприлом (33%). Интересно также, что эффект «белого халата» отмечался в течение всего периода наблюдения, что следует из сопоставления результатов измерения АД в клинике и дома. Кли-

ническая антигипертензивная эффективность сопоставлялась с действием АРА в различных исследованиях. В большинстве этих исследований была получена схожая эффективность по снижению АД в результате применения АРА и ИАПФ [23]. В исследовании, проведенном I.Tikkanen и соавт. [23], эффективность снижения АД у больных с легкой и умеренной эссенциальной гипертонией, так же как переносимость и безопасность АРА лозартана, была сопоставима с таковой у ИАПФ эналаприла. Результаты этого исследования показали, что изменение АД от исходного уровня до уровня в конце интервала дозирования (22–26 часов после приема) не отличалось между двумя группами, а частота положительного ответа (ДАД < 90 мм рт. ст. или уменьшение ДАД на 10 мм рт. ст.) составила 51 и 53%, соответственно.

В настоящее время рекомендации рассматривают ИАПФ и АРА как препараты первой линии в лечении гипертонии [1]. В частности, считается, что эти препараты имеют специфические преимущества у пациентов групп высокого риска, например, у больных с диабетом или хроническими заболеваниями почек [1, 2], и они могут быть полезными в комбинированной терапии с антагонистами кальция или диуретиками. Более того, в рекомендациях сделан акцент на то, что эффективное лечение АД может быть достигнуто, если больной мотивирован на продолжение предписанной терапии и если побочные эффекты, связанные с лекарством, невелики. В данном исследовании и зофеноприл, и лозартан характеризовались низкой степенью проявления побочных эффектов, что подтверждают предшествующие исследования, в которых была показана высокая степень переносимости ИАПФ и АРА.

Принимая во внимание значимость проблемы гипертонии, которая поражает примерно 25% взрослого населения в мире, и тот факт, что в развивающихся и развитых странах не более 30% этих пациентов лечатся адекватно [1], следует признать необходимость безотлагательных мер по улучшению этой ситуации. В добавление к эффективному немедикаментозному подходу стратегия рациональной комбинации лекарственных препаратов должна применяться более часто для того, чтобы достичь цели у большинства пациентов с артериальной гипертонией.

Таким образом, в будущем выбор лечения должен быть улучшен для достижения цели не только за счет эффективной моно- или комбинированной терапии, но также за счет применения режимов оптимального соотношения цена/эффективность для лечения популяции больных с артериальной гипертонией в зависимости от степени будущего сердечно-сосудистого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2007; 28(12): 1462–536.
2. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L. Jr., et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure: National High Blood Pressure education Program Coordinating Committee. JAMA 2003; 289: 2560–72.
3. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527–35.
4. Turnbull F., Neal B., Algert C., Chalmers J., Chapman N., Cutler J., et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005; 165: 1410–9.
5. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E., Brunner H.R., Ekman S., Hansson L., et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. Lancet 2004; 363: 2049–51.
6. Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B., Pfeffer M.A., Porush J.G., Rouleau J.L., et al. The Collaborative Study Group. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 2170–9.
7. Dahlo F.B., Sever P.S., Poulter N.R. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA); A multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.

8. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomized trial. Lancet 2004; 363: 2022–31.
9. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., de Faire U., et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
10. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Berl T., Pohl M.A., Lewis J.B., et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851–60.
11. Parati G., Omboni S., Malacco E. Antihypertensive efficacy of zofenopril and hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure. Blood Press 2006; 15(Suppl 1): 7–17.
12. Zanchetti A., Parati G., Malacco E. Zofenopril plus hydrochlorothiazide: Combination therapy for the treatment of mild to moderate hypertension. Drugs 2006; 66: 1107–15.
13. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. Blood Press 2007; 16 Suppl.
14. Mallion J.-M. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. Blood Press 2007; 16 Suppl.
15. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. Blood Press 2007; 16 Suppl.
16. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. New Engl J Med 1995; 332: 80–5.
17. Borghi C., Ambrosioni E., Magnani B. Effects of the early administration of zofenopril on onset and progression of congestive heart failure in patients with anterior wall acute myocardial infarction. The SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. Am J Cardiol 1996; 78: 317–22.
18. Borghi C., Bacchelli S., Esposti D.D., Bignamini A., Magnani B., Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. Am J Hypertens 1999; 12: 665–72.
19. Borghi C., Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. Am Heart J 2003; 45: 80–7.
20. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B., Devereux R.B., Beevers G., de Faire U., et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 1004–10.
21. Kjeldsen S.E., Westheim A.S., Os I. Prevention of cardiovascular events and diabetes with angiotensin-receptor blockers in hypertension: LIFE, SCOPE, and VALUE. Curr Hypertens Rep 2005; 7: 155–7.
22. Yavuz D., Koc M., Toprak A., Akpinar I., Velioglu A., Deyneli O., et al. Effects of ACE inhibition and AT1-receptor antagonism on endothelial function and insulin sensitivity in essential hypertensive patients. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2003; 4: 197–203.
23. Tikkanen I., Omvik P., Jensen H.A. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. J Hypertens 1995; 13: 1343–51.

Комментарии к статье

Работа Krzysztof Narkiewicz представляет результаты многоцентрового сравнительного двойного слепого исследования, в котором проводилось прямое сопоставление эффектов препаратов из 2 групп, снижающих активность РААС по разным механизмам. В хорошо отобранных, сопоставимых по клиническим характеристикам группах пациентов показано, что ИАПФ зофеноприл к 4 неделе лечения оказывает достоверно более выраженный гипотензивный эффект, чем АРА лозартан, в дальнейшем данные различия стираются. В связи с этим следует вспомнить результаты исследования VALUE, в котором амлодипин, который обеспечивал более выраженное снижение АД в начале лечения, чем валсартан, приводил и к достоверно более выраженному снижению инсультов. В соответствии с современными рекомендациями следует стремиться к более быстрому и более выраженному снижению АД для достижения основной цели лечения – снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Второе, на что следует обратить внимание, это то, что достоверно меньшее число пациентов требовало увеличение дозы зофеноприла, чем в группе лозартана. Ясно, что удвоение доз, помимо того, что может увеличивать частоту дозозависимых эффектов, и приводит к достоверному увеличению стоимости лечения. К счастью, в этом исследовании частота нежелательных явлений в обеих группах была невысокой.

В конце 2007 года Agency of Healthcare Research and Quality (AHRQ) опубликовало систематический обзор исследований по сопоставлению действия ИАПФ и АРА у пациентов с артериальной гипертонией. Анализ 47 рандомизированных контролируемых исследований, одного нерандомизированного исследования, одного когортного ретроспективного и одного исследования по типу случай-контроль, включивших данные о 13 532 пациентах, позволил прийти к заключению о схожем влиянии этих двух групп препаратов на высоту АД у пациентов с артериальной гипертонией (продолжительность наблюдения в среднем составила 16,5 недель). Похоже, что при использовании АРА реже наблюдаются кашель и ангионевротический отек. Пациенты, получающие АРА, имеют лучшую приверженность к терапии. Однако небольшое число исследований и не очень высокое их качество не позволяют сделать заключение о преимуществах какого-либо из классов на поражение органов-мишеней, смертность, развитие инфарктов миокарда или инсультов.

В конце марта 2008 года на заседании American College Cardiology доложены результаты крупного рандомизированного исследования ONTARGET, в котором сравнивали действие АРА телмисартана и ИАПФ рамиприла у пациентов с артериальной гипертонией. Отмечено, что эффекты телмисартана принципиально не отличаются от действия рамиприла. Таким образом, можно сделать вывод, что в случае необходимости ИАПФ вполне могут быть заменены на АРА. При необходимости можно проводить и сочетанную терапию этими препаратами, однако соблюдая определенную осторожность, так как подобная комбинация может увеличивать частоту гипотонических реакций и гиперкалиемии.

На страницах нашего журнала мы еще вернемся к обсуждению этой важнейшей темы, особенно с учетом неоднозначных результатов по лечению ингибиторами АПФ женщин.

Хроническая нефропатия с протеинурией. II. Исходы и результаты лечения 352 пациентов в проспективном когортном исследовании: различия мужчин и женщин с полиморфными вариантами гена АПФ

Согласно результатам исследования REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) добавление рамиприла к обычной терапии препятствует снижению клубочковой фильтрации и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) у пациентов (n = 352) с хронической нефропатией (клиренс креатинина от 20 до 70 мл/мин на 1,73 м^2) и протеинурией (⩾1 г/сут). Целью настоящего исследования явились изучение эффективности лечения и исходы нефропатии у мужчин и женщин, носителей разных полиморфных вариантов гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). В целом было показано, что изменение величины клубочковой фильтрации (0,43 ± 0,05 и 0,48 ± 0,08 мл/мин на 1,73 м^2) и частота развития ХПН (23 и 22%, соответственно) у мужчин и женщин не различались. Однако при сравнении с результатами обычной терапии нефропатии (группа с добавлением плацебо) рамиприл препятствовал снижению клубочковой фильтрации и развитию ХПН у женщин в большей степени, чем у мужчин. В частности, риск развития ХПН у женщин в результате лечения рамиприлом был в 5,52 (1,59; 19,17) раза ниже, чем в группе с добавлением к обычной терапии плацебо. В группе мужчин риск развития ХПН снижался менее значительно – в 1,80 (1,08; 2,97) раза. Указанный эффект рамиприла сохранялся и после коррекции с учетом таких факторов, как исходный уровень клубочковой фильтрации, суточный прием натрия, доза рамиприла, степень контроля артериального давления, сопутствующее применение диуретика или дигидропиридинового блокатора кальциевого канала – скорректированное снижение риска развития ХПН у женщин составило 5,07 (1,26; 20,38) (p = 0,02), у мужчин – 1,44 (0,85; 2,44) (p = 0,17). Связанные с полом больного различия терапевтической эффективности рамиприла ассоциировали со снижением протеинурии, в большей степени у женщин (–21,9 ± 5,7%), чем у мужчин (7,8 ± 4,2%; p = 0,05). Рамиприл в одинаковой степени препятствовал снижению клубочковой фильтрации и развитию ХПН у женщин с DD (на 39 и 100% в сравнении со значением в группе плацебо) и ID+II генотипами (на 71 и 82%, соответственно) гена АПФ. У мужчин благоприятный эффект рамиприла был отмечен только среди носителей DD генотипа (–25 и –50% в сравнении со значением в группе плацебо), но не носителей I аллеля данного гена (+18 и +34%, соответственно). Кроме того, снижение протеинурии отмечалось у женщин с DD (–23,3 ± 8,0%) и ID+II (–16,0 ± 9,5%) генотипами, а также у мужчин с DD генотипом (–14,8 ± 7,0%). У мужчин, носителей I аллеля гена АПФ, протеинурия сохранилась на прежнем уровне (+1 ± 7,8%). Таким образом, вероятность прогрессирования хронической нефропатии с протеинурией на фоне терапии ингибитором АПФ у мужчин выше, чем у женщин. Ингибитор АПФ оказывает ренопротективный эффект у женщин независимо от полиморфного варианта гена данного фермента, а среди мужчин – только у носителей DD генотипа, но не носителей I аллеля. Полученные результаты, по мнению авторов исследования, могут способствовать оптимизации терапии пациентов с нефропатией, а также помочь в интерпретации результатов проспективных исследований хронических заболеваний почек.

Источник: *J Am Soc Nephrol 2000; 11(1): 88–96. Chronic proteinuric nephropathies. II. Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients: differences between women and men in relation to the ACE gene polymorphism. Ruggenenti P., Perna A., Zoccali C., Gherardi G., Benini R., Testa A., Remuzzi G. Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Clinical Research Center for Rare Diseases Aldo e Cele Dacco Villa Camozzi, Ranica, Italy*

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ БОЛЕРО

РЕЗЮМЕ

Представлены итоговые результаты программы БОЛЕРО, направленной на изучение антигипертензивной эффективности медленно высвобождающейся формы индапамида (Равел СР) и качества жизни у пациентов с артериальной гипертонией (АГ). Показано, что исходно качество жизни женщин с АГ ниже, чем у мужчин, главным образом, в связи с частыми головными болями, головокружением, нарушением работоспособности, повышенной утомляемостью, чувством тревоги и беспокойства, депрессией. С низким качеством жизни у пациентов с АГ независимо от пола связаны ИБС, большая длительность АГ, уровень систолического артериального давления (АД); у женщин – инсульт в анамнезе, высокие частота сердечных сокращений и индекс массы тела (ИМТ); у мужчин – возраст. В результате моно- или комбинированной терапии с применением препарата Равел СР качество жизни женщин значительно повышается. В числе характеристик, ассоциированных с повышением этого показателя независимо от пола, выступают исходно низкий уровень качества жизни, большее снижение АД, относительно молодой возраст. В меньшей степени качество жизни изменяется у женщин с ИБС и инсультом в анамнезе, с большей окружностью талии; у мужчин – с высоким ИМТ.

Ключевые слова: женщины, артериальная гипертония, качество жизни, индапамид.

ABSTRACT

Antihypertensive activity of slow-releasing indapamide (Ravel SR) and quality of life (QOL) in patients with arterial hypertension (AH) was investigated in BOLERO programm. Initially QOL in women was lower, then in men because of frequent headaches, dizziness, violation of the capacity for work, increased fatigability, uneasiness, depression. Low quality of life in patients with AH was related to coronary heart disease, duration of AH, level of blood pressure, and preceding stroke, high heart rate, body mass index in women and age in men. The QOL in women increases as a result of mono- or combined therapy with Ravel SR. Characteristics, related to increase of QOL irrespective of sex, were initially low rate of QOL, greater decrease of blood pressure, younger age. The QOL changes less in women with coronary heart disease and preceding stroke, larger circumference of waist, and in men with high body mass index.

Key words: *women, arterial hypertension, quality of life, indapamide.*

М.Г.Глезер, Р.Т.Сайгитов от имени участников исследования

Городская клиническая больница № 59, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сайгитов Руслан Темирсултанович,
д.м. н., врач-кардиолог ГКБ № 59

Адрес: *127473 Москва, ул. Достоевского, д. 31/33.*

Качество жизни – интегральное понятие, отражающее физическое, психическое и социальное благополучие индивида и базирующееся на его субъективном восприятии этого состояния [1]. Очевидно, что негативное изменение указанных характеристик не только предшествует развитию сердечно-сосудистого заболевания, но и способствует его хроническому течению, возникновению осложнений и наступлению фатального исхода [2–4]. Восприятие собственного состояния как здоровыми мужчинами и женщинами, так и страдающими от различных хронических заболеваний неодинаково. Результаты многочисленных исследований указывают на то, что даже при коррекции с учетом известных социо-демографических и клинических факторов женщины отличаются более низкой оценкой качества собственной жизни [5, 6]. Вместе с тем у мужчин и женщин, страдающих от артериальной гипертонии (АГ), повышение качества жизни в результате лечения сопоставимо [7], хотя не известно, имеются ли гендерные особенности положительного влияния на качество жизни антигипертензивных препаратов разных классов. Ранее анализ предварительных итогов программы БОЛЕРО показал, что повышение качества жизни в результате 8-недельной терапии с применением медленно высвобождающейся формы индапамида у женщин с АГ было более значительным, чем у мужчин [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение характеристик качества жизни и их изменение у мужчин и женщин с АГ в результате применения медленно высвобождающейся формы индапамида в виде моно- или комбинированной терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование, в котором приняли участие 170 врачей, было проведено в 32 городах Российской Федерации. В программу БОЛЕРО были включены 1 698 пациентов. Подробно дизайн исследования опубликован ранее [8]. Коротко: в открытое, контролируемое, последовательное, проспективное исследование включали больных с эссенциальной АГ при отсутствии регулярной терапии заболевания или монотерапии с недостаточным эффектом – артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт. ст. Всем пациентам назначали медленно высвобождающуюся форму индапамида (Равел СР, КРКА, Словения) по 1,5 мг в сутки. Контроль эффективности лечения и приверженности к нему проводили через 4 и 8 недель лечения. В случае достижения целевого уровня АД больные продолжали лечение. У пациентов, не достигших целевого уровня АД на монотерапии препаратом Равел СР или при применении комбинации Равел СР + другой препарат, по выбору лечащего врача к лечению можно было добавить любой антигипертензивный препарат, кроме диуретика. Исходно, через 4 и 8 недель лечения у всех обследованных проводилось измерение офисных значений АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), по возможности (исходно и через 8 недель) выполнялся биохимический анализ крови с определением уровня холестерина, триглицеридов, глюкозы, калия, креатинина и мочевой кислоты.

Оценка качества жизни больного до и после лечения осуществлялась с применением опросника GQLI (The Goteborg Quality of Life Instrument) [9], оценивающего мнение пациента относительно влияния некоторых соматических и психосоциальных характеристик АГ на привычный образ жизни. В их числе анализировали такие признаки, как головная боль, головокружение, дневная сонливость, нарушение работоспособности, нарушение ночного сна, трудности общения с друзьями и родственниками, невозможность заниматься любимым делом (хобби), трудности на работе, проблемы в сексуальной жизни, повышенная утомляемость, чувство потери самоконтроля, чувство тревоги и беспокойства, депрессия, ухудшение памяти и внимания, чувство обузы для родных.

По каждому пункту опросника участник исследования выбирал одно из пяти подходящих утверждений (никогда, иногда, часто, почти всегда и постоянно), соответствующих степени влияния признака на привычный образ жизни. Каждому утверждению соответствовала величина балла – от 1 до 5, сумма которых и являлась отражением качества жизни пациента. Возможный диапазон значений – от 15 до 75 баллов, где меньшее значение свидетельствовало о лучшем качестве жизни. Опросники заполнялись больным самостоятельно, без участия врача и других лиц.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). Сравнение величин с интервальной шкалой измерения, представленных в виде медианы (25; 75 процентиль), осуществлялось с использованием U-теста Манна–Уитни для независимых выборок. Различия величины признака в группах сравнения представлены в виде среднего значения и 95% доверительного интервала (ДИ). Изменение этих величин в результате лечения оценивали по методу Вилкоксона. Для сравнения дискретных величин был использован критерий Пирсона χ^2 для произвольной таблицы сопряженности (df = 2 и более при сравнении трех и более групп одновременно) с введением поправки на непрерывность (по Йетсу) для частотной таблицы 2 × 2 при множественном сравнении. Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Влияние переменной на вероятность клинического события определялось отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95% ДИ, рассчитанным методом бинарной логистической регрессии, как в однофакторном, так и многофакторном анализе. При многофакторном анализе выделение независимых переменных проводили методом пошаговой элиминации с остановкой при уровне значимости $p < 0{,}05$. Связь зависимой количественной переменной с множеством независимых признаков определялась с помощью линейной регрессии методом пошагового включения и учетом результатов в виде коэффициента множественной регрессии (R), индекса «объясненной» регрессионным уравнением дисперсии (R^2) и стандартизированного коэффициента регрессии (β). Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Опросник GQLI исходно и/или через 8 недель лечения не заполнили, заполнили не полностью или с ошибками 111 (18%) мужчин и 264 (25%) женщины ($p < 0{,}001$). Указанное различие было связано с тем, что женщины чаще, чем мужчины, не отвечали на вопрос относительно влияния на привычный образ жизни «трудностей на работе» – 8 и 6%, соответственно ($p = 0{,}040$), и «проблем в сексуальной жизни» – 12 и 4%, соответственно ($p < 0{,}001$). При коррекции с учетом клинико-демографических характеристик АГ, зарегистрированных при включении пациентов в исследование, «женский пол» был неза-

висимым фактором – ОШ 2,3 (1,3; 4,3) (p = 0,005), ассоциированным с высокой вероятностью пропуска (не заполнения) пункта опросника, посвященного оценке влияния «проблем в сексуальной жизни» на качество жизни. С пропуском пункта «трудности на работе», как и, в целом, с высокой частотой незаполненных пунктов опросника, пол пациента при коррекции с учетом клинико-демографических характеристик АГ связан не был. Указанные результаты ясно указывают на то, что при составлении опросников следует учитывать не только региональные, культурные и возрастные особенности популяции, но и особенности их использования с учетом пола респондентов, участников клинических и эпидемиологических программ. В некоторых случаях это может быть принципиально важным, т.к. имеются данные о том, что женщины лучше осведомлены о наличии у них таких заболеваний, как артериальная гипертония и сахарный диабет [10], более внимательны к своему самочувствию [11, 12] и, по-видимому, более точно оценивают качество своей жизни.

Общая характеристика мужчин и женщин, включенных в программу БОЛЕРО, с известными результатами оценки качества жизни представлена в *таблице 1.* Женщины (60%) были старше мужчин в среднем на 1,6 (95% ДИ 0,4–2,8) года, характеризовались более низкими значениями диастолического АД (ДАД) – разница средних 1,2 (0,2–2,3) мм рт. ст., окружности талии – 3,5 (2,0–5,0) см, более высоким, чем у мужчин, индексом массы тела (ИМТ) – 0,9 (0,4–1,5) кг/м^2. Каждая третья женщина страдала от ожирения, у каждой второй окружность талии была выше нормативных значений (> 88 см). Среди женщин указание на инфаркт миокарда (ИМ) в анамне-

Таблица 1

Характеристика мужчин и женщин, включенных в программу БОЛЕРО*

Показатель	**Мужчины (n = 518)**	**Женщины (n = 784)**	**p**
Возраст, годы	52 (45; 60)	53 (47; 62)	0,017
⩾ 65 лет, абс. (%)	79 (15)	152 (19)	0,068
САД, мм рт. ст.	160 (150; 170)	160 (150;170)	0,219
ДАД, мм рт. ст.	100 (90; 100)	98 (90; 100)	0,030
ЧСС, уд/мин	76 (70; 82)	76 (70; 80)	0,195
ИМТ, кг/м^2	27 (25; 30)	28 (26; 32)	0,002
⩾ 30 кг/м^2, абс. (%)	130 (26)	271 (35)	0,001
Окружность талии, см	92 (84; 100)	89 (79; 98)	0,001
>102 см^{мужч} / > 88 см^{женщ}, абс. (%)	74 (17)	368 (51)	0,001
В анамнезе			
Длительность АГ, годы	5 (3; 10)	5 (3; 10)	0,816
Инсульт, абс. (%)	23 (5)	26 (3)	0,354
ИБС, абс. (%)	125 (24)	178 (23)	0,613
ИМ, абс. (%)	42 (8)	30 (4)	0,001
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	51 (10)	118 (15)	0,008
Курение, абс. (%)	265 (49)	58 (8)	0,001
Антигипертензивная терапия			
Не лечились, абс. (%)	255 (49)	409 (52)	0,326
Ингибиторы АПФ, абс. (%)	143 (28)	257 (33)	0,055
β-блокаторы, абс. (%)	48 (9)	50 (6)	0,068
Диуретики, абс. (%)	21 (4)	35 (4)	0,828
Антагонисты кальция, абс. (%)	42 (8)	58 (7)	0,715
АРА, абс. (%)	1 (0,2)	9 (1,1)	0,108

Примечание.

* Представлена характеристика пациентов с известными результатами оценки качества жизни с помощью GQLI; пол пациента при наличии заполненных опросников не был указан в 12 (0,9%) случаях.

САД – систолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АРА – антагонисты рецептора к ангиотензину II.

зе встречалось в 2 раза реже, а привычка курения – в 6 раз реже, чем у мужчин. Вместе с тем среди женщин чаще, чем у мужчин, регистрировались пациенты с сахарным диабетом 2-го типа. Анализ терапии, предшествовавшей включению в исследование, показал, что частота применения основных классов антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин была одинаковой. Имелась лишь тенденция к более частому использованию женщинами в лечении АГ ингибиторов АПФ и β-блокаторов.

Суммарная оценка исходного качества жизни пациентов с АГ показала, что данный показатель у женщин – медиана 30 (25; 37) баллов был выше (качество жизни хуже), чем у мужчин – 27 (23; 34) баллов ($p < 0{,}001$). Аналогичный результат был продемонстрирован и в ряде эпидемиологических исследований, включавших пациентов с АГ [5, 6, 13]. Указанные различия были отмечены и ранее, при анализе предварительных итогов программы БОЛЕРО (19 городов-участников, 84 врача, 1 068 пациентов) [8]. Вместе с тем детальный анализ характеристик качества жизни, в том числе и с учетом пола больных, не проводился. В настоящем исследовании нами отмечено, что суммарный балл выше медианного значения и, соответственно, относительно низкое качество жизни было отмечено у 256 (49%) мужчин и 373 (48%) женщин ($p = 0{,}552$). Анализ факторов, ассоциированных с более низким качеством жизни, показал, что у женщин таковыми являлись (в порядке убывания значимости) наличие ИБС, большая длительность АГ, высокий привычный уровень САД, высокие значения ЧСС, инсульт в анамнезе, высокий ИМТ ($R = 0{,}491$; $R^2 = 23\%$). У мужчин в качестве независимых факторов худшего качества жизни выступали возраст, ИБС, максимальные значения САД в анамнезе и большая длительность АГ ($R = 0{,}434$; $R^2 = 18\%$). Очевидно, что низкое качество жизни у мужчин и женщин с АГ лишь отчасти связано с одними и теми же факторами (ИБС, длительность анамнеза гипертонии). В то же время прогностическая значимость большинства из предикторов низкого качества жизни прямо (уровень САД, ЧСС и ИМТ у женщин) или косвенно (ИБС и инсульт в анамнезе) может быть модифицирована. Полноценная многокомпонентная терапия, направленная на вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений (гипертония у пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда или инсульт), а также изменение образа (стиля) жизни (снижение массы тела, повышение физической активности, социальная поддержка) являются важными составляющими лечения АГ. Снижение АД при решении этих задач позволяет добиться более значительных успехов со снижением частоты наступления сердечно-сосудистых событий и у мужчин, и у женщин [7].

Анализ отдельных пунктов опросника GQLI показал, что ответы «часто», «почти всегда» или «постоянно» (3–5 баллов) женщины давали чаще по 10 из 15 вопросов (*табл. 2*). Однако только в 6 случаях различия не зависели от возраста и исходного состояния

Таблица 2

Исходная характеристика качества жизни мужчин и женщин с АГ (влияние на привычный образ жизни «часто – почти всегда – постоянно»)

Показатель	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)	*p*
Головная боль	189 (36)	394 (50)	0,001
Головокружение	115 (22)	270 (34)	0,001
Дневная сонливость	140 (27)	261 (33)	0,020
Нарушение работоспособности	152 (29)	289 (37)	0,006
Нарушение ночного сна	163 (31)	302 (39)	0,011
Трудности общения с друзьями и родственниками	57 (11)	123 (16)	0,021
Невозможность заниматься любимым делом (хобби)	73 (14)	165 (21)	0,002
Трудности на работе	102 (20)	186 (24)	0,099
Проблемы в сексуальной жизни	116 (22)	196 (25)	0,312
Повышенная утомляемость	182 (35)	355 (45)	0,001
Чувство потери самоконтроля	68 (13)	123 (16)	0,231
Чувство тревоги и беспокойства	105 (21)	222 (28)	0,004
Депрессия	71 (14)	178 (23)	0,001
Ухудшение памяти и внимания	141 (27)	239 (30)	0,228
Чувство обузы для родных	46 (9)	86 (11)	0,259

РАВЕЛ® СР

таблетки пролонгированного действия по 1,5 мг

индапамид

На желаемый уровень

Оптимальный подход к лечению артериальной гипертензии, включая пациентов высокого риска

Показания к применению: артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы:** Внутрь, по 1 таблетке, один раз в сутки, предпочтительно в утренние часы, запивая достаточным количеством жидкости. **Форма выпуска:** Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 1,5 мг; по 20, 30 и 60 таблеток в картонной упаковке вместе с инструкцией по применению. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту врача.

За более подробной информацией обращайтесь в представительство.

Представительство в РФ: 123 022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5
Тел.: (495) 739 66 00, факс: (495) 739 66 01, E-mail: info@krka.ru www.krka.ru

Russia, 12/2007, 2008–6310.

KRKA

Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

Регистрационный номер: ЛС-000406 от 24.06.2005.

пациентов (уровень АД, длительность АГ, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет в анамнезе и др.). Женщины чаще указывали на частые – постоянные головные боли – ОШ 1,82 (1,39; 2,37), головокружение – 1,84 (1,36; 2,49), нарушение работоспособности – 1,44 (1,09; 1,91), повышенную утомляемость – 1,52 (1,16;1,98), чувство тревоги и беспокойства – 1,52 (1,12; 2,05), депрессию – 1,92 (1,35; 2,72).

Через 8 недель терапии препаратом Равел СР снижение САД от исходного уровня в группе мужчин составило 17% (12; 22), в группе женщин – 18% (13; 22) ($p = 0,115$). Величина ДАД снизилась на 13% (10; 20) и 15% (10; 21) ($p = 0,343$), ЧСС – на 6% (0; 12) и 6% (0; 11) ($p = 0,104$), соответственно (*рис. 1*).

Целевое снижение АД (< 140/90 мм рт. ст. в общей группе больных, < 130/80 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом) было достигнуто у 243 (51%) мужчин и 417 (57%) женщин ($p = 0,064$). Целевое снижение только САД отмечено у 7 и 5% мужчин и женщин, только ДАД – у 13 и 14%, соответственно. Высокий уровень АД сохранялся в каждом четвертом случае (*рис. 2*).

Через 8 недель лечения величина показателя качества жизни, оцененного с помощью опросника GQLI, составила 21 (18; 26) балл у мужчин и 23 (19; 28) балла у женщин. Снижение при сравнении с исходными значениями составило 5 (2; 10) и 6 (2; 12) баллов ($p = 0,005$), или –19% (–32; –9) и –21% (–35; –10) ($p = 0,043$), соответственно (*рис. 3*). Частота пациентов с относительно низким качеством жизни (выше медианного значения: > 27 баллов у мужчин и > 30 баллов у женщин) снизилась в 2,6 раза (до 19%) в группе мужчин и в 3,4 раза (до 14%) в группе женщин ($p = 0,018$).

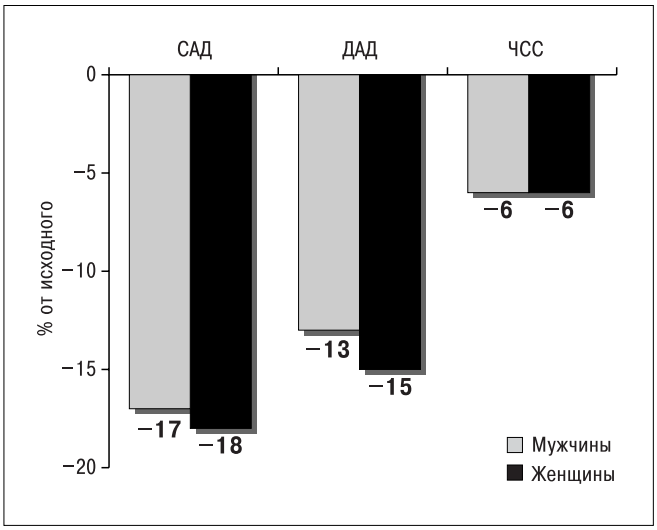

Рисунок 1. Изменение основных гемодинамических показателей в результате 8-недельной терапии препаратом Равел СР

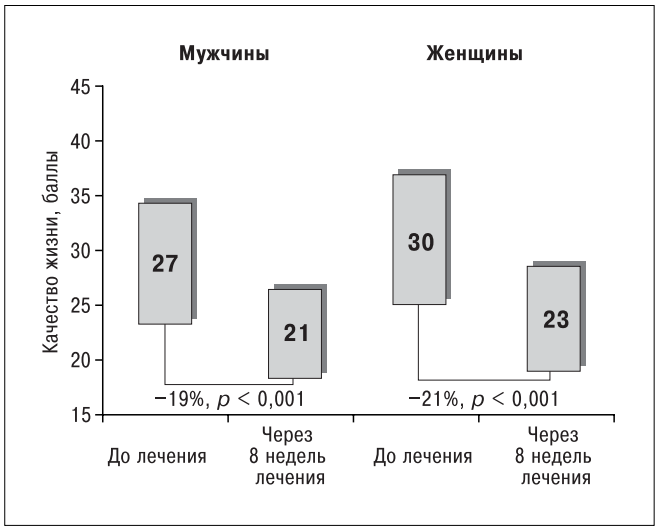

Рисунок 3. Изменение качества жизни у мужчин и женщин с АГ в результате 8-недельной терапии препаратом Равел СР

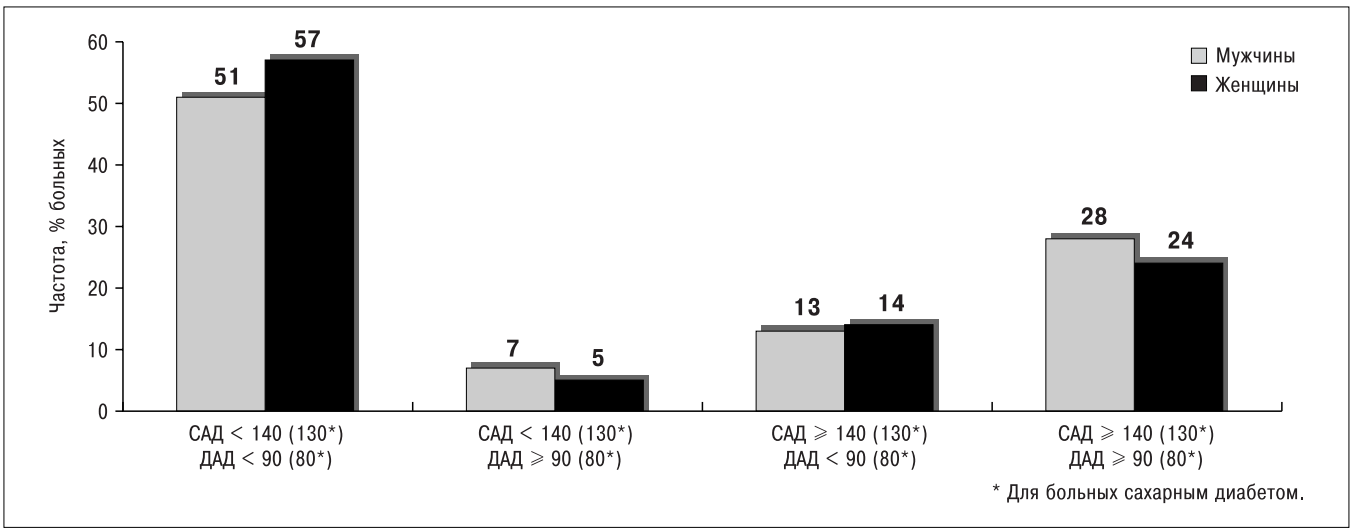

Рисунок 2. Частота достижения целевых значений АД в результате 8-недельной терапии препаратом Равел СР

При анализе отдельных характеристик, составляющих опросник GQLI, снижение хотя бы на 1 балл от исходного значения отмечали от 34 до 58% пациентов (*табл. 3*). При этом у женщин повышение качества жизни было связано с большей положительной динамикой таких признаков, как «головная боль», «головокружение», «дневная сонливость», «невозможность заниматься любимым делом», «чувство потери самоконтроля», «чувство тревоги и беспокойства», «депрессия» и «чувство обузы для родных». При коррекции с учетом исходных клинико-демографических характеристик и показателя качества жизни связь пола пациента со степенью улучшения как отдельных характеристик качества жизни, так и его суммарного значения выявлена не была.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что с повышением качества жизни у мужчин были связаны (указаны в порядке убывания значимости) исходный уровень качества жизни ($\beta = -0{,}768$; $p < 0{,}001$), возраст ($\beta = 0{,}171$; $p < 0{,}001$), ИМТ ($\beta = 0{,}112$; $p = 0{,}002$) и величина изменения САД в результате лечения ($\beta = 0{,}097$; $p = 0{,}007$). Показатель множественной корреляции R при этом составил 0,725; дисперсия (R^2) изменения качества жизни, «объясненная» указанными переменными, составила 52%. У женщин с повышением качества жизни были связаны исходный уровень качества жизни ($\beta = -0{,}850$; $p < 0{,}001$), возраст ($\beta = 0{,}133$; $p < 0{,}001$), ИБС в анамнезе ($\beta = 0{,}109$; $p < 0{,}001$), величина изменения САД ($\beta = 0{,}087$; $p < 0{,}001$) и ДАД ($\beta = 0{,}085$; $p = 0{,}002$) в результате лечения, инсульт в анамнезе ($\beta = 0{,}071$; $p = 0{,}004$), величина окружности талии ($\beta = 0{,}050$; $p = 0{,}042$) ($R = 0{,}801$; $R^2 = 64\%$).

Важно подчеркнуть, что ключевым показателем, связанным с повышением качества жизни и у мужчин, и у женщин являлся исходный уровень данной характеристики, т.е. чем ниже было качество жизни при включении в исследование, тем больше оно изменялось в результате терапии с применением препарата Равел СР. Это наблюдение указывает на то, что наилучших результатов лечения АГ удается добиться у пациентов с худшим прогнозом заболевания, причем уже в первые месяцы терапии. Интересно, что изменение качества жизни лишь отчасти зависело от эффективности антигипертензивной терапии (снижения АД) и было наименьшим у женщин, но не мужчин старшего возраста, с ИБС и инсультом в анамнезе.

ВЫВОДЫ

- Качество жизни женщин с АГ ниже, чем у мужчин. Различия, выявленные с помощью опросника GQLI, связаны с более выраженным влиянием на привычный образ жизни женщин таких состояний, как частые головные боли, головокружение, нарушение работоспособности, повышенная

Таблица 3

Улучшение (снижение хотя бы на 1 балл от исходного значения) характеристик качества жизни мужчин и женщин с АГ в результате терапии препаратом Равел СР

Показатель	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)	*p*
Головная боль	245 (47)	420 (54)	0,027
Головокружение	212 (41)	386 (49)	0,003
Дневная сонливость	230 (44)	391 (50)	0,053
Нарушение работоспособности	261 (50)	411 (52)	0,472
Нарушение ночного сна	255 (49)	405 (52)	0,391
Трудности общения с друзьями и родственниками	174 (34)	297 (38)	0,115
Невозможность заниматься любимым делом (хобби)	185 (36)	328 (42)	0,027
Трудности на работе	211 (41)	313 (40)	0,770
Проблемы в сексуальной жизни	175 (34)	264 (34)	0,967
Повышенная утомляемость	276 (53)	453 (58)	0,109
Чувство потери самоконтроля	156 (30)	284 (36)	0,023
Чувство тревоги и беспокойства	222 (43)	378 (48)	0,058
Депрессия	172 (33)	341 (43)	0,001
Ухудшение памяти и внимания	221 (43)	359 (46)	0,267
Чувство обузы для родных	108 (21)	201 (26)	0,047

утомляемость, чувство тревоги и беспокойства, депрессия.

● С низким качеством жизни у пациентов с АГ независимо от пола связаны ИБС, большая длительность АГ, уровень САД, у женщин – инсульт в анамнезе, высокие значения ЧСС и ИМТ, у мужчин – возраст.

● В результате терапии с применением препарата Равел СР у женщин отмечается более заметное улучшение качества жизни. В числе характеристик, ассоциированных с повышением этого показателя в результате лечения, независимо от пола выступают исходно высокий уровень качества жизни, большее снижение АД, младший возраст. В меньшей степени качество жизни изменяется у женщин с ИБС и инсультом в анамнезе, с большей окружностью талии, у мужчин – с высоким ИМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Quality of life group. What is it Quality of life? Wid Hth Forum 1996; 1: 29.
2. Tibblin G., Svärdsudd K., Welin L., Erikson H., Larsson B. Quality of life as an outcome variable and a risk factor for total mortality and cardiovascular disease: a study of men born in 1913. J Hypertens Suppl 1993; 11(4): 81–6.
3. Giltay E.J., Geleijnse J.M., Zitman F.G., Hoekstra T., Schouten E.G. Dispositional optimism and all-cause and cardiovascular mortality in a prospective cohort of elderly dutch men and women. Arch Gen Psychiatry 2004; 61(11): 1126–35.
4. Ried L.D., Tueth M.J., Handberg E., Nyanteh H. Validating a self-report measure of global subjective well-being to predict adverse clinical outcomes. Qual Life Res 2006; 15(4): 675–86.
5. Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Quality of life in patients with essential arterial hypertension. Part I: The effect o socio-demographic factors. Przegl Lek 2003; 60(2): 92–100.
6. Klocek M., Kawecka-Jaszcz K. Quality of life in patients with essential arterial hypertension. Part II: The effect of clinical factors. Przegl Lek 2003; 60(2): 101–6.
7. Lewis C.E., Grandits A., Flack J., McDonald R., Elmer P.J. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. Results of the Treatment of Mild Hypertension Study. Arch Intern Med 1996; 156(4): 377–85.
8. Глезер М.Г. Результаты программы «Базовое лечение и антигипертензивный эффект: препарат Равел СР у пациентов с артериальной гипертонией» (БОЛЕРО). Гендерные аспекты. Проблемы женского здоровья 2007; 2(3): 5–13.
9. Tibblin G., Tibblin B., Peciva S., Kullman S., Svärdsudd K. «The Göteborg quality of life instrument» – an assessment of well-being and symptoms among men born 1913 and 1923. Methods and validity. Scand J Prim Health Care Suppl 1990; 1: 33–8.
10. Okura Y., Urban L.H., Mahoney D.W., Jacobsen S.J., Rodeheffer R.J. Agreement between self-report questionnaires and medical record data was substantial for diabetes, hypertension, myocardial infarction and stroke but not for heart failure. J Clin Epidemiol 2004; 57(10): 1096–103.
11. Pennebaker J. The psychology of physical symptoms. Berlin: Springer 1982.
12. Tibblin G., Bengtsson C., Furunes B., Lapidus L. Symptoms by age and sex. Scand J Prim Health Care 1990; 8: 9–17.
13. Bardage C., Isacson D.G. Hypertension and health-related quality of life. an epidemiological study in Sweden. J Clin Epidemiol 2001; 54(2): 172–81.

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБУЧЕНИЯ В «ШКОЛЕ ПАЦИЕНТА» МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ВЫСОКОГО РИСКА

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования, направленного на изучение эффективности обучения мужчин и женщин с артериальной гипертонией (АГ) в «Школе пациента», включающего групповые занятия и телефонную поддержку по принципу «горячая линия». Показано, что обучение в «Школе» сопровождалось лучшей динамикой показателей, отражающих уровень информированности пациентов относительно собственного заболевания, их качества жизни и достижение целевых значений артериального давления (АД), чем в группе пациентов, получавших только медикаментозное лечение. Клинико-экономический анализ эффективности 6-месячной «Школы пациента» выявил, что затраты на единицу эффективности (достижение целевых значении АД) в этой группе в 6 раз ниже, чем при традиционном подходе лечения АГ.

Ключевые слова: женщины, артериальная гипертония, обучение, эффективность.

ABSTRACT

We present the clinical and cost-effectiveness analyses of education of men and women with arterial hypertension in «Patient's school». The education includes team training and support of patients via phone (the «hot line» principle). We proved that education in «Patient's school» was attended by better dynamics of awareness of patients about their disease, improvement of quality of life and achievement of target levels of blood pressure, then in patients, managed only with medications. Pharmacoeconomical evaluation of education effectiveness (achievement of target levels of blood pressure) showed, that the cost-effectiveness rate in «Patient's school» group was six times less then in group with traditional management of arterial hypertension.

Key words: women, arterial hypertension, education, effectiveness.

Е.Г.Лилеева, А.Л.Хохлов

Ярославская государственная медицинская академия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Лилеева Елена Георгиевна,
к.м.н., научный сотрудник Научно-практического центра клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии

Адрес: *150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5*

Артериальная гипертония (АГ) – одно из самых распространенных заболеваний, возникновение которого сопряжено со значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [1]. Распространенность АГ в России составляет, по некоторым данным, 39% среди мужчин и 41% среди женщин. При этом эффективно лечатся только около 6 и 17% мужчин и женщин, имеющих повышенный уровень артериального давления [2, 3]. Как результат, ежегодно умирают около 2 млн европейских женщин с АГ, что составляет 43% от общего показателя смертности женщин старше 50 лет [4]. У женщин гипертония нередко сосуществует вместе с другими недугами, создавая целый «букет» заболеваний – это могут быть и диабет, и ожирение, и варикозное расширение вен, и нарушения липидного обмена. Все это затрудняет эффективность лечения.

Одной из причин раннего развития АГ у молодых женщин детородного возраста является т.н. гипертония беременных. По некоторым данным, в России гипертония встречается у 15–30% беременных, при этом заболевание опасно для матери и ребенка как во время беременности, так и во время родов. Впоследствии у таких женщин больше риск развития АГ, инфаркта и инсульта, выше и риск смерти. У женщин АГ часто сочетается с метаболическими расстройствами [5, 6], а у беременных может также формироваться метаболический синдром с дислипидемией, нарушением толерантности к углеводам, ожирением. АГ и метаболические нарушения при беременности являются специфическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, так же как и гормональная контрацепция, менопауза, гистевариэктомия. Распространенность АГ среди молодых женщин невелика, но существенно возрастает после менопаузы [7, 8]. У женщин с гипертензией риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3,5 раза выше, чем у женщин с нормальным артериальным давлением (АД). Тем не менее результаты Фреминге-

мского исследования показали, что у женщин с гипертензией прогноз лучше, чем у мужчин с этим заболеванием, в частности, из-за относительно низкого риска развития ИБС [9]. Помимо показателей АД, у мужчин и женщин наблюдаются различия других гемодинамических параметров. Так, у женщин по сравнению с мужчинами выше частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое, сердечный индекс, ниже общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) [10]. Кроме того, у женщин наблюдается высокая вариабельность АД, чаще выявляется «гипертония белого халата» [2].

Отсутствие адекватного контроля АД нередко приводит к развитию осложнений АГ, самым частым и серьезным из них, обуславливающим развитие фатальных осложнений, является гипертонический криз [11]. По данным Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи, 50–70% пациентов, обращавшихся по поводу гипертонического криза в службу скорой медицинской помощи (СМП), постоянно не принимают антигипертензивные препараты, либо пользуются малоэффективными и не рекомендуемыми в настоящее время средствами (клонидин, адельфан и др.) [12, 13]. Отсутствие мотивации у пациентов к постоянной терапии связано с недостаточностью имеющейся информации о своем заболевании, отсутствием навыков самоконтроля, элементарной грамотности в приеме лекарств, что сочетается с неудовлетворительным качеством амбулаторного наблюдения за данной категорией пациентов [11].

Известно, что участие в образовательной программе улучшает знание пациентов о болезни, повышает их приверженность (комплайнс) к медикаментозной терапии [14], немедикаментозным методам лечения [9], что является основой самоконтроля и улучшения качества жизни [4]. При небольшом сроке заболевания высокая приверженность гипотензивной терапии достоверно чаще отмечена у женщин (70% против 32%). У мужчин прослеживается обратная тенденция, то есть увеличение комплаентности при длительном течении АГ (11–16%) [15]. Введение телефонного мониторирования соблюдения режима терапии пациентами привело к тому, что приверженность к врачебным рекомендациям увеличилась на 26–36%. Следует особо отметить, что все современные тенденции лечения АГ полностью правомочны и в отношении молодых женщин. Симптоматика может быть неяркой, поэтому необходим постоянный контроль АД. Снижение количества употребляемой соли до 4–6 г в день, целенаправленная борьба с лишним весом, отслеживание возможных симптомов сердечной недостаточности и другое должны стать основными аспектами немедикаментозной терапии, усиливающей эффективность лекарственного средства [16, 17].

Ожирение является ведущим фактором риска развития коронарных заболеваний, хронической сердечной недостаточности, инсультов. У женщин с ожирением сердечно-сосудистый риск увеличивался в 4 раза. У женщин среднего возраста ожирение встречается достоверно чаще, чем у мужчин, притом, что именно индекс массы тела оказывает наибольшее влияние на уровень АД у женщин [18, 19]. Необходимо решительно отказаться от курсового лечения, подбирая оптимальную формулу лекарственной терапии на длительный срок. Настроив женщину на такой подход к лечению, объяснив необходимость постоянно поддерживать нормальные цифры АД, не наносящие вреда органам-мишеням, врач может рассчитывать на более высокую комплаентность и, соответственно, эффективность назначаемой терапии [20].

Рекомендации по диагностике АГ, целевым значениям АД и выбору антигипертензивных препаратов одинаковы у мужчин и женщин. Не существует предпочтений в назначении каких-либо из классов антигипертензивных препаратов в зависимости от пола пациента. Вместе с тем известно, что риск развития АГ у женщин повышается при применении пероральных контрацептивов, тогда как заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе не оказывает влияния на уровень АД [10].

Достижение эффективного контроля АГ возможно только при активном и осознанном участии пациентов в процессе лечения. Применение различных методов терапевтического обучения позволяет повысить приверженность к антигипертензивной терапии пациентов любого возраста [16]. Современный метод терапевтического обучения – проведение «Школы здоровья» для больных АГ. Оказание телефонной поддержки пациентам с АГ увеличивает их информированность о своем заболевании и факторах риска АГ [18]. При этом наибольшую активность и интерес к обучению проявляют именно женщины [21]. Применение обучающих программ имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение, способствует лучшей социальной адаптации пациентов с хронической патологией, что ведет к уменьшению прямых и косвенных затрат на лечение [22]. После обучения в «Школе» расходы на медицинское обслуживание (стационарная помощь, вызовы СМП) сокращаются в 5–7 раз [23].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-экономической эффективности

обучения мужчин и женщин с АГ высокого риска в «Школе пациента».

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 100 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, обратившихся в период с сентября 2005 г. по март 2006 г. по поводу гипертонического криза в службу СМП г. Ярославля. Часть пациентов (1-я группа, $n = 50$) получала только рекомендованное антигипертензивное лечение. Остальным пациентам (2-я группа, $n = 50$) помимо антигипертензивного лечения было рекомендовано посещение соответствующей «Школы». Обучение в «Школе пациента» проводилось индивидуально на базе Центральной подстанции СМП г. Ярославля. Для занятий в «Школе» была выделена отдельная штатная единица – врач-кардиолог. Вся программа обучения была рассчитана на 6 занятий по 2 академических часа. Занятия проходили 1 раз в месяц. Пациентам 2-й группы 1 раз в неделю оказывалась телефонная поддержка, во время которой проводился контроль правильности и регулярности выполнения врачебных назначений, регулярности измерения АД, а также соблюдение диеты, режима аэробных физических нагрузок, приверженности к вредным привычкам (курение и употребление алкоголя). Во время исследования «горячая линия» функционировала с 9 до 21 часа.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, ЭКГ-исследование, суточное мониторирование АД, патронаж пациента на дому, оценивалось самочувствие пациента по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале. Все пациенты вели индивидуальные дневники. В ходе исследования была проведена оценка знаний пациента о своем заболевании с помощью анкеты, пункты которой отражали его информированность относительно правил измерения и целевых значений АД, образа жизни и особенностей диеты при АГ и др. Процент правильных ответов регистрировался до и через 6 мес лечения и консультирования.

Клинико-экономический анализ включал расчет средних затрат на одного пациента с учетом затрат на госпитализацию, амбулаторные посещения, вызовы СМП, антигипертензивное лечение. Затраты на единицу эффективности рассчитывали как отношение средних затрат на одного пациента к эффективности лечения (частота пациентов, у которых удалось достичь целевых значений АД < 140/90 мм рт. ст.).

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием программы STATISTICA 5.0 (StatSoft, США). Достоверность различий количественных переменных, представленных в виде среднего значения и его стандартного отклонения, определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента для сравнения двух независимых выборок с введением поправки Бонферрони при множественном сравнении. Изменение количественных показателей в результате лечения анализировали с помощью *t*-критерия Стьюдента для зависимых показателей. Различия дискретных признаков, представленных в виде частоты события, оценивали с помощью критерия Пирсона χ^2. Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 63 ± 4 года, женщин было 61% (52 и 68% в 1-й и 2-й группах, соответственно). Трудоспособного возраста было 38 (38%) пациентов, 62 (62%) пациента – лица старше 60 лет. Средняя длительность АГ составила 14 ± 2 года. Большинство пациентов были осведомлены о наличии у них АГ; впервые выявленная АГ диагностирована только у 4% больных. У 12% больных имела место АГ 1-й, у 42% – 2-й и у 46% – 3-й степени тяжести (классификация ВНОК, 2004 г.). В 97% случаев пациенты сообщили о наличии у них факторов, ассоциированных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, курение, сахарный диабет и др.), причем 63% больных имели более одного фактора риска (*табл. 1*). У женщин достоверно чаще встречались ожирение, дислипидемия и сахарный диабет, чаще имелось анамнестическое указание на психотравмирующие ситуации.

Наиболее частыми причинами гипертонического криза в 1-й и 2-й группах явились отсутствие и нерегулярность антигипертензивной терапии (в 34 и 23% случаев, соответственно) (*табл. 2*). Около 12% пациентов применяли для лечения такие препараты, как адельфан, андипал, клофелин. Ингибиторы АПФ в регулярной терапии АГ применяли 46%, β-блокаторы – 16, антагонисты кальция – 24, диуретики – 32% пациентов. Около 67% больных применяли 2 и более из указанных препаратов одновременно. В числе причин развития гипертонического криза имело место частое указание на психологическое перенапряжение и стрессы (в 26% случаев). Менее часто факторами, провоцирующими кризовое течение АГ, были физическое перенапряжение, погодные условия и алкогольные эксцессы. У женщин чаще встречались психологическое и физическое перенапряжение, реакции на погодные условия, а у мужчин – отсутствие антигипертензивной терапии и алкогольные эксцессы.

Таблица 1

Наличие факторов риска у больных с АГ

Факторы риска АГ	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)
Возраст, мужчины > 55 лет, женщины > 65 лет	15 (38)	16 (26)*
Наследственность[1]	10 (25)	8 (11)*
Ожирение[2]	2 (6)	23 (38)**
Сахарный диабет 2-го типа	1 (3)	6 (9)**
Дислипидемия	4 (11)	11 (27)*
Курение	10 (26)	1 (2)**
Малоподвижный образ жизни	17 (44)	15 (24)*
Повышенное употребление соли в пищу[3]	10 (26)	17 (28)
Психотравмирующие ситуации	11 (28)	27 (44)*

Примечание.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ по сравнению с показателем в группе мужчин.
[1] Семейные случаи раннего (< 55 лет у мужчин и < 65 лет у женщин) развития сердечно-сосудистого заболевания.
[2] Индекс массы тела ⩾ 30 кг/м^2.
[3] Потребление более 4,5 г/сут (чайная ложка) поваренной соли.

Таблица 2

Факторы, ассоциированные с возникновением гипертонического криза

Факторы риска	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)
Нелеченная АГ	6 (15)	5 (8)*
Нерегулярное лечение АГ	7 (17)	10 (17)
Физическое перенапряжение	2 (4)	5 (8)
Эмоциональное перенапряжение	3 (8)	11 (18)
Метеозависимость	2 (5)	7 (12)*
Алкогольные эксцессы	4 (9)	0 (0)*

Примечание.
*$p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе мужчин.

При изучении комплаетности пациентов к проводимой терапии АГ низкая приверженность (соблюдается не более 30% врачебных рекомендаций) была обнаружена у 27% пациентов; средняя (от 30 до 80% врачебных рекомендаций) – у 49% пациентов; высокая (более 80% врачебных рекомендаций) – у 24% пациентов (*табл. 3*). Достоверно чаще высокая приверженность к проводимой терапии наблюдалась среди пациентов старше 60 лет, женщин, пациентов с 3-й степенью АГ ($p < 0,05$).

В группе пациентов, прошедших обучение в «Школе», за период исследования было отмечено в среднем 19 обращений по телефону «горячей линии». Большинство поступивших звонков было связано с вопросами приема, дозирования и кратности приема антигипертензивных препаратов и биологически активных добавок. Реже больные

Таблица 3

Анализ приверженности пациентов с АГ к врачебным рекомендациям

Показатели	Приверженность к врачебным рекомендациям, абс. (%)		
	низкая	средняя	высокая
Возраст:			
< 60 лет	16 (59)	18 (37)*	4 (17)*
> 60 лет	11 (41)	31 (63)*	20 (83)*
Пол:			
женский	11 (41)	34 (69)*	16 (66)*
мужской	16 (59)	15 (31)*	8 (34)*
Длительность АГ:			
< 3 лет	8 (46)	5 (30)	4 (25)
от 3–10 лет	6 (19)	11(38)	12 (41)
> 10 лет	19 (35)	17 (32)	18 (34)
Степень АГ:			
I	9 (36)	2 (2)**	1 (4)**
II	10 (37)	25 (51)**	7 (29)**
III	7 (27)	23 (47)**	16 (67)**

Примечание.
*$p < 0,05$; **$p < 0,001$ по сравнению с показателем в группе пациентов с низкой приверженностью к врачебным рекомендациям.

звонили по вопросам диеты, коррекции факторов риска и изменению образа жизни. Время разговора по телефону в среднем составило 12,3 ± 0,4 минуты. Также было отмечено, что пациенты женского пола, обращались по телефону «горячей линии» в 2,7 раза чаще, чем мужчины (73% всех обращений).

В результате проведенного лечения и обучения в «Школе пациента» через 6 мес приверженность к врачебным рекомендациям выросла как у мужчин, так и у женщин. При этом низкая, средняя и высокая приверженность была отмечена у 9 (23%), 12 (31%) и 18 (46%) мужчин и 3 (5%), 17 (28%) и 41 (67%) женщины ($p < 0,05$ при сравнении частоты пациентов с низкой и высокой приверженностью). Информированность (процент правильных ответов на вопросы анкеты относительно АГ, ее лечения и тактики ведения) в группе пациентов, получавших только медикаментозное лечение АГ (1-я группа), практически не изменилась – с 43 до 47% в группе мужчин и с 45 до 55% – в группе женщин. Напротив, среди прошедших обучение в «Школе пациента» показатель информированности вырос за 6 мес с 45% (39 и 53% мужчин и женщин, соответственно, $p > 0,05$) до 92% (85 и 98%, соответственно, $p > 0,05$) (*рис. 1*). Как результат, под влиянием «Школы пациента» увеличилась доля больных, регулярно проводящих самоконтроль АД, с 48 до 81%. При этом женщины контролировали АД регулярно чаще, чем мужчины (в 98 и 68% случаев соответственно; $p < 0,05$) (*рис. 2*).

Через 6 мес терапии целевое снижение АД было достигнуто у 14 и 44% пациентов 1-й и 2-й групп, соответственно. Среди женщин, обучавшихся в «Школе пациента», целевое снижение АД регистрировалось в 2,5 раз чаще (у 63% в сравнении с 25% в группе мужчин; $p < 0,05$) (*рис. 3*). Кроме того, в результате обучения в «Школе пациента» частота

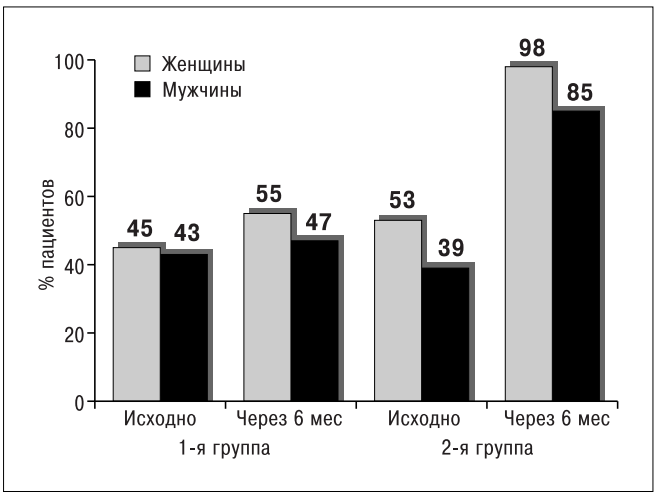

Рисунок 1. Изменения уровня информированности мужчин и женщин с АГ через 6 мес наблюдения

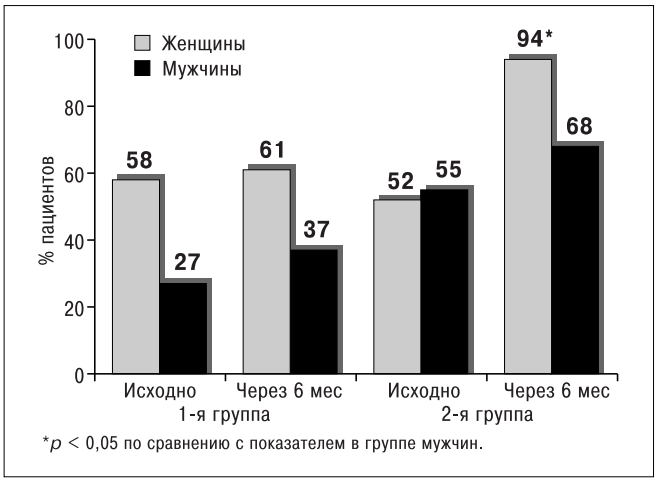

Рисунок 2. Изменение частоты пациентов, регулярно контролирующих уровень АД, через 6 мес наблюдения

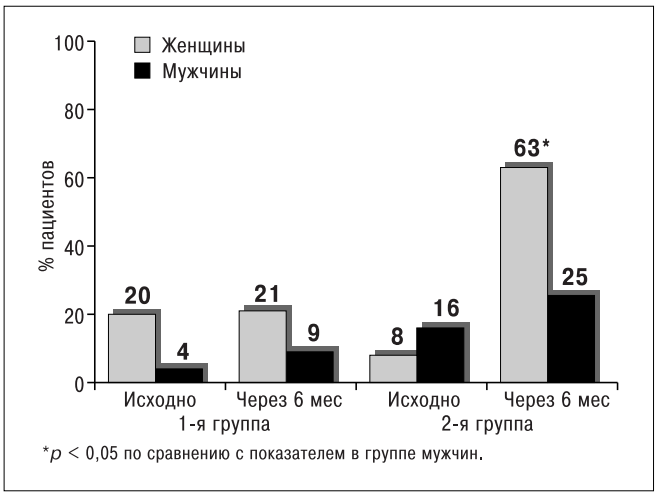

Рисунок 3. Достижение целевых значений АД через 6 мес наблюдения

обращений в поликлинику (22%), службу СМП (4%) и частота госпитализаций (16%) была существенно ниже, чем в группе пациентов, получавших только антигипертензивное лечение (65, 25 и 36%, соответственно; во всех случаях $p < 0,05$).

Анализ качества жизни в группах сравнения показал, что у пациентов 1-й группы этот показатель, оцененный по 100-мм визуальной аналоговой шкале, увеличился не так значительно – с 35 ± 1 до 48 ± 1 мм (+27% от исходного значения; $p < 0,05$), нежели чем у пациентов 2-й группы – с 38 ± 1 до 79 ± 1 мм (+52% от исходного значения, $p < 0,05$).

Клинико-экономический анализ эффективности 6-месячной «Школы пациента» показал, что затраты на единицу эффективности в 1-й группе в 6 раз выше, чем во 2-й группе (*табл. 4*). Кроме того, затраты на единицу эффективности, связанной с частотой посещения поликлиники, вызова СМП и госпитализаций, на одного пациента составили 98,

Таблица 4

Клинико-экономический анализ эффективности 6-месячной «Школы пациента»

Наименование затрат	1-я группа, $n = 50$	2-я группа, $n = 50$
Госпитализации, руб.	10 080	5 040
Амбулаторные обращения, руб.	32 890	11 730
Вызовы СМП, руб.	95 120	16 400
Затраты на лекарственную терапию АГ, руб.	72 180	76 380
Стоимость болезни, руб.	210 270	109 550
Средние затраты на 1 пациента, руб.	4 205	2 191
Эффективность, %	14	44*
Затраты на единицу эффективности, руб.	300	50

Примечание.
*$p < 0,05$ по сравнению с показателем в 1-й группе пациентов.

200 и 210 руб. для 1-й группы и 51, 104 и 109 руб. – для 2-й группы.

ВЫВОДЫ

- Развитие гипертонического криза в большинстве случаев связано с отсутствием либо нерегулярной антигипертензивной терапией. У женщин причинами криза часто являлись психологическое и физическое перенапряжение, реакция на изменение погоды.
- Приверженность к антигипертензивной терапии после применения обучающих методик в рамках проведения «Школы пациента» у женщин увеличивается в большей степени, чем у мужчин.
- Обучение в «Школе пациента» с оказанием телефонной поддержки сопровождается увеличением информированности пациентов с АГ о своем заболевании и факторах риска, увеличением числа пациентов, получающих постоянную и адекватную антигипертензивную терапию, а также регулярно осуществляющих самоконтроль АД.
- Среди пациентов, прошедших обучение в «Школе», увеличилась частота достижения целевого АД, снизилось число посещений поликлиники, обращений по экстренным показаниям в службу СМП, частота госпитализаций в связи с АГ. Женщины в результате обучения лучше контролировали АД и чаще достигали его целевые значения.
- Обучение в «Школе пациента», сопряженное с достоверным клиническим эффектом и повышением качества жизни пациентов с АГ высокого риска, перенесших гипертонический криз, экономически целесообразно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. М., Медицинский центр Управления делами Президента РФ, 2005.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония. М., 2001.
3. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001; 2: 3–7.
4. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21(6): 1011–53.
5. Cunningham F.G., Lindheimer M.D. Hypertension in pregnancy. N Engl J Med 1992; 326: 927–32.
6. Working Group on high blood pressure in pregnancy: report of the National High Blood Pressure Education Program Working On High Blood Pressure In Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 1–22.
7. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М., Реафарм, 2004.
8. Sowers J.R., Standley P.R., Ram J.L., et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. Am J Hypertens 1993; 6: 260–70.
9. Dannenberg A.L., Garrison R.J., Kannel W.B. Incidence of hypertension in the Framingham Study. Am J Public Health 1988; 78: 676–9.
10. Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертонии у женщин. Трудный пациент 2006; 8: 13–6.
11. Задионченко В.С. Гипертонические кризы. Состояние проблемы. Подходы к лечению. «Неотложные состояния в кардиологии». М., 2000.
12. Верткин А.Л. Скорая медицинская помощь. М., 2003.
13. Benett N., Shea S. Hypertensive crises: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. Am J Pub Health 1988; 78: 636–40.

14. Correa C. The patients from position of nation health. Essential Drug Monitor 2001; 28–29: 36.
15. Croog S.H., Levine S., Testa M.A., et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. N Engl Med 1996; 314: 1657–64.
16. Бритов А.Н. Роль немедикаментозных подходов в профилактике артериальной гипертонии. Лечащий врач 1998; 2: 13–7.
17. Williams B. Insulin resistance: the shape of things to come. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Клиническая и экономическая эффективность работы школы больного гипертонической болезнью. Клиническая медицина 2003; 6: 59–60.
18. Мартынова А.Г., Кадочникова А.И. Артериальная гипертония и масса тела: решенные и нерешенные проблемы. Клиническая медицина 2005; 8: 32–6.
19. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514–20.
20. Dubiel M., Cwynar M., Januszewicz A., Grodzicki T. Patient's education in arterial hypertension. Blood Press 2005; 14 (Suppl 2): 53–6.
21. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Клиническая и экономическая эффективность работы школы больного гипертонической болезнью. Клиническая медицина 2003; 6: 59–60.
22. Балкаров И.М., Шоничев Д.Г., Козлова В.Г. и соавт. Некоторые подходы к повышению качества лечения пациентов с артериальной гипертонией (опыт «Школы пациента с артериальной гипертонией»). Терапевтический архив 2000; 1: 47–51.
23. Ушакова С.Е.. Шутемова Е.А., Назарова О.А. Экономическая эффективность работы школ для больных АГ. Атмосфера (кардиология) 2004; 4: 35–6.

Гендерные различия в потребности информации медицинского характера и участие в принятии решения пациентов, перенесших острое ишемическое коронарное событие. Часть I

Группой канадских исследователей изучалась потребность в получении медицинской информации и участии в принятии решения относительно лечения у мужчин и женщин, перенесших острое коронарное событие (ОКС): инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию. Анкетирование пациентов проводилось в 12 медицинских центрах (отделения интенсивной терапии); анализировались демографические, клинические и психосоциальные характеристики. Через 6 и 12 месяцев было проведено повторное анкетирование, анкеты присылались пациентами по почте. Исходно анкеты заполнили 906 пациентов (69% от общего числа госпитализированных, 53% с инфарктом миокарда), через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара были получены 541 (69%) и 522 (64%) анкеты, соответственно. Женщины, включенные в исследование, были старше (в среднем на шесть лет), чаще не состояли в браке, имели более низкий уровень образования и меньший ежегодный доход (во всех случаях $p < 0{,}01$). Через шесть месяцев уровень удовлетворенности объемом получаемой от врачей информации о состоянии их здоровья был одинаковым у мужчин и женщин, составив в среднем 3,8 ± 0,9 балла (оценивалось по 5-бальной шкале, где 5 – максимальный уровень удовлетворенности). Вместе с тем женщины чаще указывали на потребность в большем объеме информации относительно имеющейся стенокардии и высокого артериального давления (48 и 41% в сравнении с 29 и 27% в группе мужчин, в обоих случаях $p < 0{,}01$). Мужчины чаще указывали на потребность в медицинской информации относительно собственного сексуального здоровья (22% в сравнении с 7% в группе женщин, $p < 0{,}001$). Независимо от пола пациенты, перенесшие ОКС, одинаково часто проявляли заинтересованность по вопросам диеты (54%), высокого уровня холестерина (45%) и физической нагрузки (42%) (всего анализировались 14 показателей). Реже всего они интересовались возможностью оперативного лечения их основного заболевания (11%) и важностью избавления от привычки курения (8%). Мужчины и женщины продемонстрировали одинаковый уровень заинтересованности информацией о проводимом им лечении (4,3 ± 1,1 балла), тогда как мужчины, с их слов, не только достоверно больше ($p = 0{,}048$) получали такой информации от врачей, но и были в большей степени ею удовлетворены ($p = 0{,}042$). Величина субъективной оценки объема получаемой информации не зависела от возраста и уровня образования пациентов. Таким образом, было показано, что заинтересованность в получении медицинской информации о состоянии своего здоровья и лечения у мужчин и женщин в первые месяцы после перенесенного ОКС не одинакова. Женщины не только испытывают больший дефицит внимания со стороны врача, но и в меньшей степени удовлетворены получаемой информацией.

Источник: *Psychosom Med 2004; 66(1): 42–8. Gender differences in health information needs and decisional preferences in patients recovering from an acute ischemic coronary event. Stewart D.E., Abbey S.E., Shnek Z.M., Irvine J., Grace S.L.*

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

РЕЗЮМЕ

В исследовании показано наличие гендерных особенностей течения хронической сердечной недостаточности (СН) у мужчин и женщин, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). В представленной группе женщины оказались достоверно старше, имели больший индекс массы тела, чаще и дольше страдали артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Вместе с тем такие факторы риска, как курение и употребление алкоголя, чаще встречались у мужчин. Несмотря на высокую частоту развития у мужчин ИМ с зубцом Q, выраженность СН у них была меньше, чем у женщин. На фоне терапии, включавшей бисопролол, клинические симптомы, толерантность к физической нагрузке и ЭКГ картина в большей степени улучшались у мужчин, тогда как динамика показателей эхокардиографии была более выражена у женщин.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, женщины.

ABSTRACT

In this study was shown, that men and women have gender peculiarity course of congestive heart failure after myocardial infarction (MI). Women were older and they had more body weight index, than men. Women also had arterial hypertension and diabetes mellitus more often. Men had another factors of risk: they were smokers and had a drink. Men often had MI with Q, but degree of heart failure was less, than had women. Basis therapy for the treatment this pathology included bisoprolol. It was established that clinical symptoms, exercise tolerance and ECG became better at men, but women had better echocardiography.

Key words: chronic heart failure, myocardial infarction, women.

А.И.Чесникова, Е.А.Лаврик

Ростовский государственный медицинский университет

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Чесникова Анна Ивановна,
д.м.н., доцент кафедры внутренний болезней № 1 Ростовского государственного медицинского университета

Адрес: *344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29*

Актуальность проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) сохраняется в связи с ростом ее распространенности во всех развитых странах мира. Основными причинами этого являются постарение населения, что приводит к «накоплению» факторов риска развития ХСН, улучшение диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Как показали данные исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) в Европейской части России составила 12,3% случаев. При этом число женщин, имеющих ХСН, оказалось в 1,44 раза больше, чем мужчин (14,2 и 9,9%, соответственно) [2]. Основную долю больных ХСН в Европейской части РФ составили лица в возрасте от 60 до 79 лет (65,6%). Обращает на себя внимание, что в возрастных группах до 69 лет данное заболевание чаще имели мужчины, чем женщины. В возрасте старше 70 лет распространенность частота ХСН была выше среди женщин. Учитывая более низкую продолжительность жизни мужчин в России и, соответственно, значительно преобладающее число женщин в популяции, можно предположить, что истинная распространенность ХСН могла быть выше среди лиц мужского пола, что соответствовало бы данным международных эпидемиологических исследований [3].

По данным исследования Euro Heart Failure, в котором принимала участие и Россия (2001), основной этиологической причиной ХСН является ИБС либо ее сочетание с артериальной гипертензией (АГ) [1]. Так, в исследовании Coronary Artery Surgery Study определяли значимость различных модифицируемых и немодифицируемых факторов риска у пациентов с ишемической болезнью сердца для развития ХСН. Было показано, что у женщин с ИБС риск формирования ХСН по сравнению с мужчинами выше в 2,7 раза [4, 5]. Хотя заболеваемость ИМ у женщин ниже, чем у мужчин, в постинфарктном периоде ХСН развивается у них достоверно чаще (46% против 22%) [4, 6].

В настоящее время пристальное внимание исследователей уделяется гендерным особенностям развития и течения ХСН. Этот вопрос касается всех различий больных ХСН мужчин и женщин – эпидемиологии, факторов риска, особенностей патогенеза и клинической картины, дифференцированных подходов к терапии. Несмотря на большое количество проведенных исследований, ряд вопросов требует уточнения и дальнейшего изучения. В частности, имеются ли какие-либо особенности в течении ХСН у мужчин и женщин, перенесших ИМ?

Целью настоящего исследования явились изучение гендерных особенностей течения хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших ИМ, а также оценка эффективности проводимой терапии в зависимости от пола.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для выявления связанных с полом особенностей течения ХСН было проанализировано 450 амбулаторных карт пациентов с данным заболеванием, развившимся после перенесенного ИМ. Для получения более полной информации о факторах риска и сопутствующей патологии также проведен ретроспективный анализ историй болезни этих больных.

Вторым этапом исследования была оценка эффективности β-адреноблокаторов при лечении больных с сердечной недостаточностью, перенесших ИМ. Обследованы 30 человек (50% женщин), страдающих ХСН II–III ФК (по NYHA), перенесших ИМ. Средний возраст обследованных мужчин составил 58,3 ± 2,1 лет, женщин – 62 ± 2,6 лет. Пациентам был назначен препарат бисопролол (конкор, Nycomed) в начальной дозе 2,5 мг в сутки. Дозу препарата в каждом случае подбирали индивидуально, ориентируясь на клинический эффект, гемодинамические показатели и переносимость лекарственного препарата. Динамическое наблюдение за состоянием больных проводилось в течение 12 недель. Бисопролол назначали на фоне базисной терапии, включавшей ИАПФ, статин, антиагрегант. До начала терапии и через 12 недель определялась клиническая выраженность ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС, модификация В.Ю.Мареева, 2000 г.), измерялись АД и ЧСС во время каждого визита, проводились лабораторные исследования (липидограмма, мочевина, креатинин, глюкоза крови, тест толерантности к глюкозе, билирубин, АсАТ, АлАТ), электрокардиография, эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (Statsoft, США). Количественные переменные, представленные в виде среднего значения ± стандартной ошибки среднего значения, сравнивали с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых групп. Сравнение зависимых показателей проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента для количественных переменных и критерия Мак-Нимара для качественных признаков. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ амбулаторных карт и историй болезни показал, что 304 (67%) наблюдаемых пациентов составили мужчины, 146 (33%) – женщины. При этом средний возраст мужчин был 62,6 ± 0,6 лет, женщин – 65,3 ± 0,7 лет ($p < 0,01$). Большинство пациентов перенесли ИМ в возрасте от 51 до 70 лет (66,8% мужчин и 71,3% женщин). В группе пациентов младше 50 лет ИМ в анамнезе достоверно чаще встречался у мужчин (*рис. 1*). У всех женщин, пе-

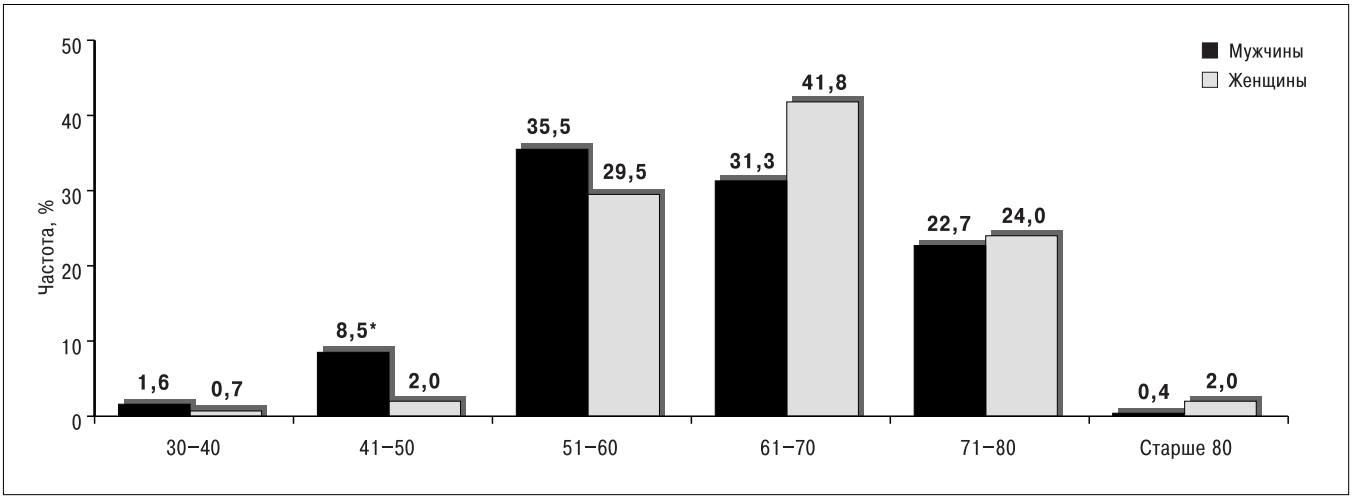

Рисунок 1. Распространенность ИМ среди мужчин и женщин с ХСН в зависимости от возраста

ренесших ИМ в возрасте до 50 лет, была перименопауза. Индекс массы тела (ИМТ) у мужчин и женщин практически не различался (27,8 и 29,9 кг/м^2 соответственно). Вместе с тем АГ среди женщин встречалась чаще (92% в сравнении с 75% в группе мужчин). Кроме того, женщины дольше страдали АГ: средняя длительность заболевания на момент анализа документации у мужчин составила 9,9 лет, у женщин – 16,3 лет. Сахарный диабет (СД) значительно чаще выявлялся у женщин (19,2%) нежели у мужчин (4,3%). Вместе с тем такие факторы риска, как курение и употребление алкоголя, чаще встречались у мужчин (*табл. 1*).

Следует отметить, что у мужчин ИМ с зубцом Q регистрировался чаще, чем у женщин (59,5 и 38,4%, соответственно). Особого внимания заслуживает оценка выраженности сердечной недостаточности у анализируемой группы больных. Анализ показал, что пациенты, перенесшие ИМ, в основном имели недостаточность II А стадии (77,6% мужчин и 90,4% женщин). В то же время I стадия ХСН была выявлена у 19,4% мужчин и всего у 6,2% женщин, II Б стадия встречалась в 2,6% случаев у мужчин и 3,4% – у женщин. Существенные отличия выявлены и при анализе ФК ХСН: II ФК достоверно чаще встречался у мужчин (в 75% случаев против 41% у женщин), тогда как III ФК был выявлен у 57,5% женщин и всего у 24% мужчин (*рис. 2*). Более выраженная тяжесть ХСН у женщин, возможно, обусловлена более частым развитием у них АГ и СД.

Для оценки эффективности применения β-блокатора бисопролола обследовано в динамике 15 мужчин и 15 женщин с ХСН, перенесших ИМ. Характеристика больных представлена в *таблице 2*.

К концу исследования средняя доза бисопролола в группе мужчин составила 6,9 ± 0,7 мг, женщин – 8,8 ± 0,7 мг. На фоне проводимой терапии отмечено достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы (с 346 ± 16 до 395 ± 13 м у мужчин и с 283 ± 25 до 340 ± 17 м у женщин). Обращает на себя внимание достоверное улучшение клинического состояния по ШОКС с 3,6 ± 0,3 до 2,8 ± 0,2 баллов ($p < 0,05$) у мужчин и с 5,2 ± 0,4 до 4,1 ± 0,3 баллов ($p < 0,05$) у женщин. Динамика данных показателей была более выражена в группе мужчин.

Анализ динамики результатов ЭКГ позволил выявить достоверное уменьшение числа ишемических знаков и частоты аритмий на фоне терапии у больных обеих групп. Так, ишемические изменения на ЭКГ у мужчин исходно зарегистрированы в 88% случаев, на-

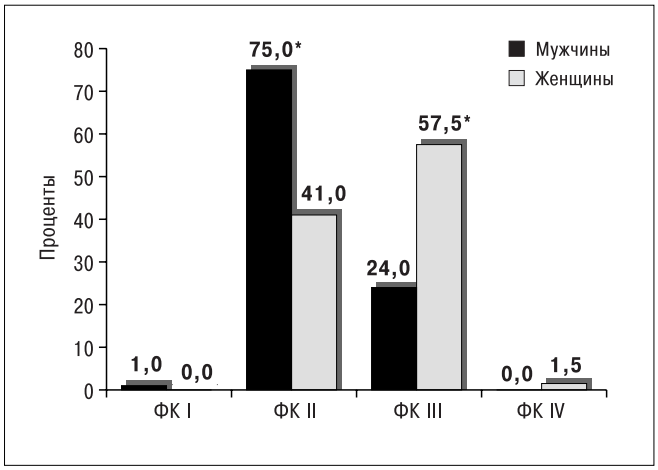

Рисунок 2. Распространенность ХСН I–IV ФК среди мужчин и женщин

Таблица 1

Характеристика мужчин и женщин с ХСН, перенесших ИМ

Показатели	Мужчины (n = 304)	Женщины (n = 146)	P
Рост, см	173 ± 4	164 ± 6	0,001
Вес, кг	83 ± 3	80 ± 3	0,035
ИМТ, кг/м^2	27,8	29,9	0,782
Артериальная гипертония (АГ)	227 (75)	134 (92)	0,188
Длительность АГ, годы	9,9 ± 5,6	16,3 ± 7,5	0,001
Курение, абс. (%)	127 (42)	3 (2)	0,001
Алкоголь, абс. (%)	206 (67,7)	2 (1,4)	0,001
Наследственная отягощенность, абс. (%)	47 (15,5)	23 (15,8)	0,957
Глюкоза крови, ммоль/л	4,65 ± 0,32	4,55 ± 0,13	0,833
Сахарный диабет, абс. (%)	13 (4,3)	28 (19,2)	0,002
Холестерин, ммоль/л	5,70 ± 0,32	5,70 ± 0,10	0,967

Таблица 2

Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	Мужчины	Женщины	*P*
Возраст, годы	58,3 ± 2,1	62,0 ± 2,6	0,275
ИМТ, кг/м^2	29,0 ± 1,0	29,9 ± 1,5	0,590
Длительность, годы:			
АГ	8,2 ± 1,8	12,5± 1,6	0,141
ИБС	6,4 ± 1,46	6,5 ± 1,6	0,957
Перенесенный ИМ, лет назад	4,1 ± 0,96	3,5 ± 1,45	0,703
Курят, %	56	17	0,000
Дислипидемия, %	94	100	0,667
Семейный анамнез ранних проявлений ССЗ, %	63	75	0,307
Гипертрофия ЛЖ, %	94	92	0,883
Стресс, %	88	75	0,309
Артериальная гипертония, %	94	100	0,667
Степень АГ, 1 / 2 / 3, %	0 / 81 / 13	8 / 42 / 50	0,005/0,000/0,000
Сахарный диабет, %	25	0	0,000
Цереброваскулярная патология, %	50	50	1,0
Стадия ХСН, I / II А / II Б, %	44 / 56 / 0	17 / 83 / 0	0,001/0,022/1,0
ФК ХСН по NYHA, I / II / III , %	0 / 82 / 12	0 / 42 /58	1,0/0,000/0,000

рушения ритма сердца – в 44%. Через 12 недель эти показатели составили 63% ($p = 0,04$) и 19% ($p = 0,02$), соответственно. В группе женщин на фоне проводимой терапии отмечено уменьшение числа ишемических знаков с 83 до 67% ($p = 0,19$). Частота аритмий, зарегистрированных на ЭКГ, снизилась с 42 до 25% ($p = 0,04$). Следует отметить, что более выраженная динамика регистрировалась в группе мужчин.

Большой интерес вызывает оценка показателей внутрисердечной гемодинамики при эхокардиографии, позволившая выявить достоверное уменьшение конечно-диастолического размера (КДР), конечно-диастолического объема (КДО), толщины миокарда задней стенки ЛЖ (ТЗС), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), тенденция к снижению массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) у женщин. У мужчин выявлена тенденция к уменьшению толщины миокарда задней стенки, снижению массы миокарда ЛЖ (*табл. 3*).

Таблица 3

Изменение показателей внутрисердечной гемодинамики в результате проводимой терапии

Признак	Мужчины		Женщины	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
КДР, см	5,39 ± 0,16	5,4 ± 0,18	4,73 ± 0,11	4,5 1± 0,14*
КСР, см	3,69 ± 0,19	3,68 ± 0,20	2,99 ± 0,18	2,81 ± 0,22
КДО, мл	141,38 ± 9,43	149,25 ± 10,21	105,28 ± 6,43	94,83 ± 6,62*
КСО, мл	61,56 ± 7,75	67,81 ± 8,18	37,88 ± 6,52	34,08 ± 7,07
ТЗС, см	1,27 ± 0,07	1,16 ± 0,06	1,05 ± 0,08	0,98 ± 0,05*
ТМЖП, см	1,24 ± 0,06	1,21 ± 0,07	1,14 ± 0,07	1,02 ± 0,06*
ЛП, см	3,99 ± 0,10	3,96 ± 0,09	3,68 ± 0,15	3,70 ± 0,12
ММЛЖ, г	258,27 ± 19,88	232,88 ± 19,69	177,83 ± 7,35	153,91 ± 14,98
ИММЛЖ, г/м^2	148,43 ± 9,70	133,84 ± 8,82	102,20 ± 6,78	88,45 ± 8,26
УОЛЖ, мл	80,38 ± 4,93	87,50 ± 3,53	69,16 ± 5,19	60,75 ± 3,89*
ФВЛЖ, %	58,00 ± 2,77	58,88 ± 2,26	63,92 ± 3,53	63,75 ± 3,71

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении групп исходно и через 12 недель.

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость препаратов. Достоверной динамики показателей углеводного обмена, АсТ, АлТ, мочевины и креатинина выявлено не было.

ВЫВОДЫ

- Согласно результатам ретроспективного анализа 2/3 пациентов ХСН, перенесших ИМ, составляли мужчины. Женщины в представленной группе оказались достоверно старше, имели больший ИМТ, чаще и дольше страдали артериальной гипертензией и сахарным диабетом.
- Несмотря на высокую частоту развития у мужчин ИМ с зубцом Q, выраженность сердечной недостаточности у них была меньше, чем у женщин.
- На фоне терапии, включавшей бисопролол, клинические симптомы, толерантность к физической нагрузке и ЭКГ картина в большей степени улучшались у мужчин, тогда как динамика показателей эхокардиографии была более выражена у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 432.
2. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная недостаточность 2006; 7, 3(37): 112–5.
3. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная недостаточность 2006; 7 (1): 4–6.
4. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Гендерные различия при хронической сердечной недостаточности: миф или реальность. Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 42–7.
5. Hoffman R., Psaty B.M., Kronmal R.A. Modifiable risk factors for incidence of heart failure in the Coronary Artery Surgery Study. Arch Intern Med 1994; 154: 417–24.
6. Thom T., Haase N., Rosamon W., et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 Update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2006; 2: 85–151.

Острый инфаркт миокарда у беременных женщин: результаты популяционного исследования, проведенного в США

Целью исследования явилось изучение распространенности, летальности и факторов риска развития инфаркта миокарда (ИМ) у беременных в США. Анализировались данные регистра стационарных больных (Nationwide Inpatient Sample) за период с 2000 по 2002 г. Установлено 859 случаев ИМ (73% во время беременности, 27% – в раннем послеродовом периоде), или 6,2 (95% доверительный интервал 3,0–9,4) случая заболевания на 100 тыс. родов. Были зарегистрированы 44 (5,1%) смертельных исхода ИМ. Вероятность развития острого ИМ у женщин в возрасте 40 лет и старше была в 30 раз выше, чем у женщин младше 20 лет. Вместе с тем максимальное число беременных, перенесших ИМ, было отмечено среди 30–39-летних (63% всех женщин). Независимыми предикторами развития ИМ являлись гипертензия – отношение шансов (ОШ) 21,7 (95% ДИ 6,8–69,1), тромбофилия – ОШ 25,6 (95% ДИ 9,2–71,2), сахарный диабет – ОШ 3,6 (95% ДИ 1,5–8,3), курение – ОШ 8,4 (95% ДИ 5,4–12,9), переливание крови – ОШ 5,1 (95% ДИ 2,0–12,7), послеродовая инфекция – ОШ 3,2 (95% ДИ 1,2–10,1) и возраст старше 30 лет. Отмечено, что более высокий риск развития ИМ у чернокожих женщин связан с большей распространенностью среди них факторов риска. Таким образом, было показано, что хотя ИМ у женщин репродуктивного возраста является редким заболеванием, беременность увеличивает риск его развития в 3–4 раза. Сопутствующие заболевания и осложнения беременности потенцируют связанный с беременностью риск развития ИМ, но в большинстве своем они являются модифицируемыми.

Источник: *Circulation 2006; 113(12): 1564–71. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. James A.H., Jamison M.G., Biswas M.S., Brancazio L.R., Swamy G.K., Myers E.R.*

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

РЕЗЮМЕ

Исследовалась эффективность 6-месячной терапии женщин в ранней постменопаузе с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и менопаузальным синдромом с применением комбинации моэксиприла и эстроген-гестагенового препарата Анжелик. Добавление низкодозового гормонального препарата к терапии ХСН способствовало повышению качества жизни, устойчивости женщин к физической нагрузке, снижению тяжести менопаузального синдрома. Отмечены благоприятные изменения гормонального статуса женщин, снижение уровня атерогенных липидов и нормализация структурно-функциональных характеристик миокарда. Полученные данные свидетельствуют о возможности включения препарата Анжелик в лечение женщин с ХСН I–II функционального класса и менопаузальным синдромом, что значительно повышает эффективность стандартной терапии сердечной недостаточности.

Ключевые слова: женщины, сердечная недостаточность, менопаузальный синдром, заместительная гормональная терапия.

ABSTRACT

We investigated the effectiveness of a combination of moexipril and estrogen-gestagen drug Angeliq in women in early postmenopause with chronic heart failure (CHF) and menopausal syndrome trough 6 month period. The addition of low-dosed hormonal medication to the treatment, used in patients with CHF favored in increase in quality of life, reduction of menopausal syndrome, increase of tolerance to the exercise. We registered the improvement of hormonal status in women, decrease of atherogenic blood lipids level, normalization of structure and function of myocardium. Received data confirms that it's possible to use Angeliq in treatment of CHF (I–II functional classes) and menopausal syndrome in women. This raises the effectiveness of standard scheme of therapy of heart failure.

Key words: women, heart failure, menopausal syndrome, hormonal replacement therapy.

Я.И.Коц,
О.Д.Константинова,
Ю.В.Лискова

Оренбургская государственная медицинская академия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Лискова Юлия Владимировна, *аспирант кафедры госпитальной терапии им. Р.Г.Межебовского с курсом клинической фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии*

Адрес: *460014 Оренбург, ул. Советская, 6*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из доминирующих причин заболеваемости и смертности в мире. До недавнего времени мужской пол относили к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем проблемы диагностики и лечения этой группы населения исследовались особенно активно [1]. Однако последние исследования показали, что у женщин с наступлением менопаузы резко возрастает частота артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета, инфаркта миокарда и, как следствие, ХСН [2, 3].

Данные эпидемиологического исследования ЭПОХА–ХСН, проведенного в Российской Федерации, свидетельствуют о том, что распространенность ХСН у женщин выше, чем у мужчин (14,2 и 9,9%, соответственно). Кроме того, выше среди женщин и распространенность тяжелой (III–IV функциональный класс (ФК)) формы ХСН (3,0% в сравнении с 1,3% среди мужчин) [4]. Важно отметить, что около 70% женщин, страдающих ХСН, старше 50 лет [5, 6]. Существенный рост частоты сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, ХСН в женской популяции после наступления менопаузы часто связывают с дефицитом эстрогенов. Экспериментально доказано защитное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, обнаружены эстроген-синтаза, α- и β-эстрогеновые рецепторы на поверхности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов [7]. Снижение у женщин в постменопаузе благоприятных эффектов эстрогенов на липидный и углеводный обмен, сосудистую стенку, ренин-ангиотензиновую и свертывающую систему крови, а также развитие менопаузального метабо-

лического синдрома могут рассматриваться как факторы риска развития ХСН [8]. В этой связи интересны данные J.Lindenfeld и соавт., свидетельствующие об эффективности проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин с выраженной ХСН [9]. Вместе с тем следует отметить, что эффективность ЗГТ во многом зависит от длительности менопаузы, что может оказать существенное влияние на соотношение пользы/риска, особенно в отношении сердечно-сосудистых исходов ХСН. Большое значение также имеют форма применения, доза, состав и свойства компонентов комбинированной гормональной терапии [10, 11]. Кроме того, в лечении женщин с сердечно-сосудистой патологией в постменопаузальном периоде следует останавливать свой выбор на препаратах с органопротективными свойствами и минимумом побочных эффектов. В частности, речь может идти об использовании ингибитора АПФ моэксиприла, эффективность которого продемонстрирована в результате проведения исследования МАДАМ (Moexipril as Anti-Hypertensive Drug After Menopause) [12].

Целью настоящего исследования явилось изучения эффективности ингибитора АПФ III поколения моэксиприла и эстроген-гестагенного препарата Анжелик в лечении ХСН у женщин с менопаузальным синдромом в ранней постменопаузе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 45 женщин в возрасте 45–60 лет с ХСН I–IIA стадии и I–II ФК по классификации NYHA, протекающей на фоне ИБС и АГ в ранней постменопаузе, сопровождающейся менопаузальным синдромом различной степени тяжести. Исследуемые были рандомизированы на три группы, по 15 человек, сопоставимые по возрасту, гормональному статусу, тяжести ХСН. Терапия ХСН женщин 1-й группы включала эналаприл, назначаемый в дозе 10 мг в сутки. У женщин 2-й группы применялся ингибитор АПФ моэксиприл (Моэкс, Schwarz Pharma, Германия) по 7,5–15 мг в сутки. Женщины 3-й группы одновременно с моэксиприлом (в дозе 7,5–15 мг в сутки) получали эстроген-гестагенный препарат Анжелик (1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона, Schering Pharma AG, Германия) по 1 таблетке в сутки. Оценка эффективности лечения была проведена через 6 месяцев.

В ходе исследования (исходно и через 6 месяцев терапии) оценивались качество жизни больных с использованием Миннесотского опросника [13], тяжесть ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) [14], тяжесть менопаузального синдрома с помощью индекса Куппермана в модификации Е.В.Уваровой [15]. Определялись уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицериды. Кроме того, методом иммуноферментного анализа на фотометре Multiscan (ThermoLabsystems, Финляндия) анализировался уровень эстрадиола, фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов в сыворотке крови.

Больным проводилась эходопплеркардиография на аппарате Vivid 3 (GE Healthcare, США) по общепринятой методике в В- и М-режимах с расчетом показателей трансмитрального кровотока для уточнения диастолической функции левого желудочка. Ультразвуковое исследование гениталий осуществлялось на аппарате ALOKA SSD 4000 (Aloka, Япония), маммография – на аппарате Mammo DIAGNOST UC (Philips, Германия). Всем больным до и после лечения проводили тест с 6-минутной ходьбой, используя шагомер HJ-113E (OMRON, Япония).

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Достоверность различий количественных переменных, представленных в виде среднего значения и его стандартного отклонения, определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента для сравнения двух независимых выборок. Изменение количественных показателей в результате 6 мес терапии анализировали с помощью *t*-критерия Стьюдента для зависимых показателей. Различия дискретных признаков, представленных в виде частоты события, оценивали с помощью критерия Пирсона χ^2. Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 45 женщин, включенных в исследование, у 6 (13%) имелось анамнестическое указание на АГ, у 39 (87%) – на АГ в сочетании с ИБС. Гипертонию 2-й степени диагностировали у 28 (62%) пациенток, 3-й степени – у 17 (38%). По шкале ШОКС и в соответствии с результатами теста с 6-минутной ходьбой ХСН I стадии I ФК была диагностирована у 7 (16%) пациенток, I стадии II ФК – 29 (64%), IIA стадии II ФК – у 9 (20%) женщин. Индекс массы тела у обследуемых составил в среднем 30,9 ± ± 2,3 кг/м^2.

В результате проведенной терапии через 6 мес было установлено, что частота пациенток со II ФК

ХСН достоверно снизилась только в 3-й группе – с 80 до 30% ($p < 0,05$) (*рис. 1*). Уменьшение одышки отметили 21, 28 и 39% пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп, соответственно; снижение частоты возникновения перебоев в работе сердца – 20, 29 и 42% пациенток, уменьшение пастозности и отеков – 16, 21 и 34% женщин, соответственно. У пациенток 1-й и 2-й групп отмечалось увеличение массы тела на 4–9% от исходного значения (у 57% женщин). У пациенток 3-й группы масса тела была стабильна, у 62% – со снижением на 0,9 ± 1,4 кг.

Согласно результатам Миннесотского опросника исходное качество жизни у женщин с ХСН

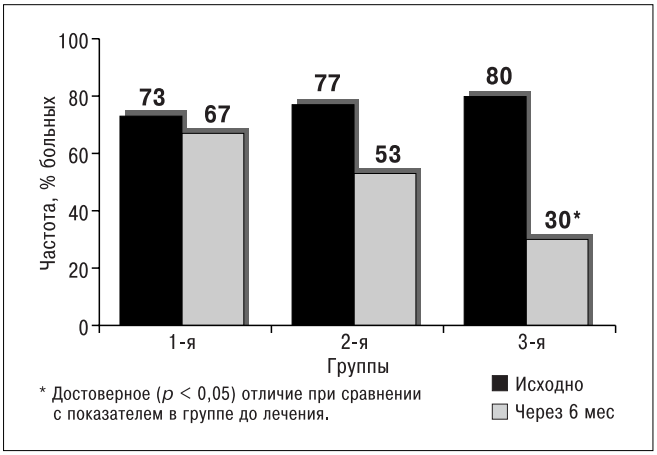

Рисунок 1. Изменение частоты пациентов с ХСН II функционального класса в результате лечения

составило 58 ± 14 баллов. По окончании лечения показатель качества жизни составил 44 ± 14, 39 ± ± 10 и 31 ± 9 баллов у пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп, соответственно, причем достоверное снижение качества жизни было отмечено только у пациенток 2-й и 3-й групп (в обоих случаях $p < 0,05$).

При эхокардиографическом исследовании исходно у 41 (91%) пациентки была выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка по I типу, в 44 (98%) случаях регистрировалась высокая масса миокарда левого желудочка, у 38 (84%) женщин отмечено увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, а у 34 (76%) – дилатация полости левого предсердия. Фракция выброса у всех женщин была в пределах 54–72% (в среднем 63 ± 9). После 6-месячной терапии снижение массы миокарда левого желудочка было отмечено только у пациенток 2-й и 3-й групп (*табл. 1*). Кроме того, у пациенток, принимавших комбинированную терапию моэксиприлом и препаратом Анжелик (3-я группа) происходило достоверное снижение конечного диастолического объема, увеличение фракции выброса и величины отношения Е/А.

Исходный уровень холестерина < 5,2; 5,2–6,5; 6,7–7,8 и > 7,8 ммоль/л был отмечен у 7 (16%), 19 (42%), 15 (33%) и 4 (9%) женщин, соответственно. Уровень ЛПНП < 2,2 и 2,2–5,2 ммоль/л наблюдался у 10 (22%) и 35 (78%) женщин; уровень ЛПВП

Таблица 1

Динамика эхокардиографических показателей у женщин с ХСН в результате лечения

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
КДР, см	5,3 ± 0,5	5,3 ± 0,4	5,1 ± 0,4	5,0 ± 0,3	5,2 ± 0,4	4,8 ± 0,1
КСР, см	3,1 ± 0,3	3,2 ± 0,2	3,3 ± 0,3	3,1 ± 0,2	3,2 ± 0,3	3,0 ± 0,1
КДО, мл	112 ± 2	114 ± 2	116 ± 4	110 ± 3	113 ± 2	103 ± 2*
КСО, мл	38 ± 1	37 ± 1	36 ± 1	36 ± 1	39 ± 1	34 ± 1
ТМЖП, мм	12,7 ± 0,5	12,4 ± 0,4	11,5 ± 0,5	10,5 ± 0,5	12,5 ± 0,5	11,0 ± 0,3
ТЗС, см	12,2 ± 0,8	12,1 ± 0,7	12,0 ± 0,8	11,4 ± 0,6	12,3 ± 0,8	11,0 ± 0,5
ММЛЖ, г	252 ± 10	250 ± 9	256 ± 11	240 ± 8*	254 ± 11	213 ± 7*
Фракция выброса, %	62 ± 4	62 ± 3	60 ± 3	65 ± 2	61 ± 3	68 ± 2*
Отношение Е/А	0,96 ± 0,21	0,93 ± 0,17	0,92 ± 0,20	0,98 ± 0,16	0,93 ± 0,21	1,04 ± 0,12*
IVRT, мс	105 ± 7	106 ± 6	110 ± 5	104 ± 5	108 ± 7	101 ± 5
DT, мс	250 ± 6	250 ± 7	249 ± 6	246 ± 5	253 ± 6	235 ± 3

Примечание.

* Достоверное ($p < 0,05$) отличие при сравнении с показателем до лечения;

КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; IVRT (isovolumic relaxation time) – время изоволюмического расслабления; DT (deceleration time) – время замедления потока раннего диастолического наполнения.

0,9–1,9 ммоль/л у 38 (84%), < 0,9 ммоль/л – у 7 (16%) женщин. Нормальный (0,5–2,1 ммоль/л) уровень триглицеридов был зарегистрирован в 32 (71%) случаях, их повышение (2,2–3,56 ммоль/л) – у 13 (29%) женщин. В результате лечения изменение липидного профиля было только у пациенток 3-й группы (*табл. 2*). В частности, отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина и ЛПНП.

Менопаузальный синдром I степени тяжести (модифицированный менопаузальный индекс 12–34 балла) исходно был диагностирован у 26% женщин, II степени (35–58 балла) – 65 и III степени (> 58 баллов) – в 9% случаев. Уровень эстрадиола до лечения (норма в постменопаузе 15–60 пг/мл) у 34 (76%) пациенток был ниже нормы – 1–9 пг/мл, у остальных – в пределах 19–34 пг/мл. Уровень ФСГ (норма в постменопаузе 31–130 мМЕ/мл) и ЛГ (норма в постменопаузе 9–42 мМЕ/мл) у всех обследованных находился в пределах 47–82 и 12–31 мМЕ/мл, соответственно. В результате лечения достоверное уменьшение тяжести менопаузального синдрома было отмечено только у пациенток 3-й группы (*рис. 2*). У пациенток 2-й группы наблюдалась стабилизация ряда нейровегетативных симптомов: значений АД, частоты возникновения головной боли, головокружений, судорог в ногах. У женщин 1-й группы динамика выраженности менопаузального синдрома была несущественной. При оценке показателей гормонального статуса после лечения у женщин 3-й группы по сравнению с пациентками 1-й и 2-й групп отмечалось повышение уровня эстрадиола на 9,4 ± 3,7 пг/мл и уменьшение уровня ФСГ на 15,1 ± 4,3 мМЕ/мл.

Проведенное исследование показало, что механизмы развития ХСН у женщин в ранней постменопаузе определяются в основном диастолической дисфункцией при сохраненной сократительной способности миокарда левого желудочка, а среди этиологических факторов доминирует АГ [14, 16].

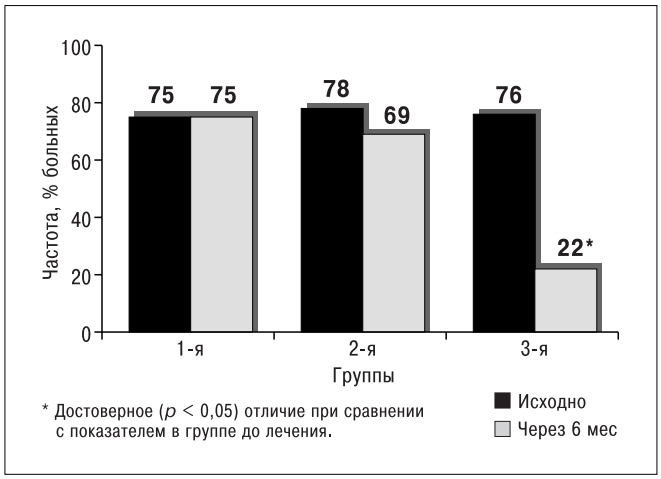

Рисунок 2. Изменение частоты пациентов с менопаузальным синдромом II–III степени тяжести в результате лечения

Полученные данные иллюстрируют значение нарушений в гормональном статусе женщин, проявляющихся менопаузальным синдромом, прогрессированием сердечно-сосудистого заболевания и развитием ХСН в постменопаузе. Чем ниже уровень эстрадиола, тем более выражены тяжесть менопаузального синдрома и изменения в липидном профиле с увеличением уровня атерогенных липидов: общего холестерина и ЛПНП. Исследования показали, что развитие менопаузального синдрома и непосредственное негативное влияние гипоэстрогении на миокард существенно ухудшают течение имеющихся АГ, ИБС и ХСН, снижая толерантность к физической нагрузке, трудоспособность и качество жизни, затрудняя медикаментозную компенсацию данных заболеваний. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что ЗГТ оказывает более выраженный положительный эффект на менопаузальный синдром и течение сердечно-сосудистого заболевания при начале терапии в ранние сроки наступления менопаузы [17]. Многие кар-

Таблица 2

Изменение липидного профиля у женщин с ХСН в результате лечения

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Холестерин	6,0 ± 0,5	6,1 ± 0,3	6,4 ± 0,3	5,6 ± 0,2	6,2 ± 0,3	5,2 ± 0,1*
ЛПНП	4,5 ± 0,2	4,4 ± 0,2	4,1 ± 0,3	3,9 ± 0,2	4,3 ± 0,2	3,1 ± 0,1 *
ЛПВП	1,28 ± 0,14	1,27 ± 0,13	1,25 ± 0,14	1,25 ± 0,13	1,22 ± 0,14	1,30 ± 0,14
Триглицериды	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,5	1,5 ± 0,4

Примечание.
* Достоверное ($p < 0,05$) отличие при сравнении с показателем до лечения.

диопротективные и антиатерогенные эффекты эстрогенов реализуются через собственные рецепторы и являются эндотелийзависимыми, поэтому важно применение ЗГТ у женщин с сердечно-сосудистой патологией в ранней постменопаузе, когда еще сохранены эстрогеновые рецепторы и нет прогрессирующего атеросклеротического повреждения эндотелия [11]. Преимущество отдается сегодня использованию низко дозированных гормональных препаратов, так как с увеличением дозы следует ожидать увеличения частоты и выраженности неблагоприятных эффектов [10].

Таким образом, комбинированное лечение моэксиприлом и низко дозированным эстроген-гестагенным препаратом Анжелик способствовало улучшению качества жизни женщин с ХСН, повышению их устойчивости к физической нагрузке, снижению тяжести менопаузального синдрома. Проведенное исследование показало благоприятное влияние данной комбинации препаратов на гормональный статус женщин, липидный спектр, структурно-функциональные характеристики миокарда. Полученные данные свидетельствуют о возможности включения препарата Анжелик в лечение женщин с ХСН I–II ФК и менопаузальным синдромом, что значительно повышает эффективность стандартной терапии сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pines A. The therapeutic challenge in postmenopausal hypertension. Berlin, New York: de Greuter, 2000; 52.
2. Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы. Сердце 2004; 3(6): 276–9.
3. Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Печенкина И.В., Мартынов А.И. Особенности формирования артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. Русский медицинский журнал 2003; 11(9): 507–11.
4. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. Сердечная недостаточность 2006; 7(3): 112–6.
5. Davis M.K., Hobbs F.D.R., Davis R.C., et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. Lancet 2001; 358(9280): 439–44.
6. Silber D.H. Heart failure in women. Current Women's Health Rep 2003; 3(2): 104–9.
7. Овчинников А.Г. Заместительная гормональная терапия в постменопаузе: защита сердца или неоправданный риск? Сердце 2004; 3(6): 302–5.
8. Clanachan A.S., Fraser H. Gender differences in myocardial. Structure, function and metabolism. Heart Metab 2000; 3(8): 3–6.
9. Lindenfeld J., Ghali J.K., Krause-Steinrauf H.J., et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 42(7): 1238–48.
10. Соболева Г.Н. Кардиоваскулярные эффекты заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы – что доказано? Русский медицинский журнал 2006; 14(10): 767–9.
11. Сметник В.П. Медицина климактерия. Ярославль: Литера, 2006; 532–40.
12. Глезер М.Г., Тхостова Э.Б., Демидова М.А., Белоусов Ю.Б. Моэксиприл при артериальной гипертонии у женщин в постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(1): 14–9.
13. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J.N. Patients' self-assessment of their congestive heart failure: II. Content, reliability and validity of new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Heart Failure 1987; 3: 198–209.
14. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность 2000; 1: 40–4.
15. Менопаузальный синдром (клиника, диагностика, профилактика и ЗГТ). Под ред. В.И.Кулакова. М.: Медицина, 1996; 64.
16. Мартынов А.И., Сметник В.П., Майчук Е.Ю. и др. Особенности диастолической функции миокарда левого желудочка при климактерической миокардиодистрофии. Клиническая медицина 1998; 4: 22–5.
17. Гиляревский С.Р. Современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе: роль заместительной гормональной терапии. Сердце 2006; 5(7): 340–5.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ С ГИПЕРЭСТРОГЕНОВЫМ ТИПОМ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение эффективности дифференцированной гормонотерапии прогестагенами женщин в перименопаузе с гиперэстрогенией. В лечении применялись аналог натурального прогестерона – дидрогестерон (Дюфастон) и микронизированный прогестерон (Утрожестан). Препараты использовались в циклическом режиме по 12–21-дневной схеме. В результате гормонотерапии прогестагены способствовали улучшению общего самочувствия женщин, восстановлению овуляторных менструальных циклов (в 57% случаев), нормализации гормонального профиля. Показана целесообразность применения у женщин с сочетанной патологией эндо- и миометрия левоноргестрел-содержащей внутриматочной спирали.

Ключевые слова: женщины, гиперэстрогения, перименопауза, лечение.

ABSTRACT

The objective of a study was to evaluate the activity of varied progestagen-containing therapy in women in perimenopause with hyperestrogenism. We used the analogue of native progesterone – dydrogesterone (Duphaston) and micronized progesterone (Utrogectan). Drugs were prescribed in cyclic regimen, during 12–21 days. Progestagens favored to amelioration, recovery of ovulatory menstrual cycles (in 57% cases), and normalization of hormonal state. It's advisable to use levonorgestrel-containing intrauterine device in women with combined endo- and myometrium disease.

Key words: women, hyperestrogenism, perimenopause, management.

С.Г.Алексанян

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Алексанян Сатик Гамлетовна, *аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ММА им. И.М.Сеченова*

Адрес: *123448 Москва, ул. Саляма Адиля, 2*

На сегодняшний день одной из самых актуальных проблем гинекологии остаются диагностика и лечение патологических проявлений климактерического периода. Значительное увеличение продолжительности жизни приведет к тому, что одну треть, а то и половину жизни женщина будет проводить в условиях измененного гомеостаза и жить с проблемами, обусловленными клиническими проявлениями эстрогенного дефицита [1–3].

Нарушения, обусловленные изменением гормонального фона и гомеостаза в климактерии, затрагивают практически все органы и системы организма. Стойким характером гормональных изменений (относительная гиперэстрогения) могут быть объяснены частые гинекологические проблемы у женщин в перименопаузе (дисфункциональные маточные кровотечения, рост миомы матки, частые выскабливания, гистерэктомия).

Согласно данным литературы, а также мнению экспертов ВОЗ, в перименопаузальном периоде увеличивается частота появления ановуляторных менструальных циклов [4]. Так, если у женщин в возрасте от 26 до 40 лет частота таких циклов колеблется от 3 до 7% от общего числа циклов, то в возрасте от 41 года до 50 лет – от 12 до 15% [5]. Более того, при недостаточности лютеиновой фазы или ановуляции резко снижается продукция прогестерона, проявляются биологические эффекты относительной или абсолютной гиперэстрогении. В перименопаузе частота железисто-кистозной гиперплазии, проявляющейся маточными кровотечениями, также достаточно высока, встречаясь у 10–30% женщин [6]. Следует отметить, что патологическое течение климактерия является предиктором ускоренного старения организма, сопровождаясь высоким риском развития ассоциированных с возрастом заболеваний, что требует своевременной патогенетически обоснованной коррекции [3, 7].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности индивидуализации тактики ведения и выбора гормональной терапии женщин в

перименопаузе с гиперэстрогеновым типом нарушения менструальной функции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа была проведена на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы № 67 и Медицинского женского центра г. Москвы. Всего было обследовано 80 женщин перименопаузального возраста. В основную группу были включены 60 женщин от 45 до 55 лет (средний возраст составил 48 ± 2 лет) с гиперэстрогеновым типом нарушений менструальной функции (по данным ультразвукового исследования толщина эндометрия > 8 мм на 5–8 день менструального цикла или на фоне метрорагии). Контрольную группу составили 20 гинекологически и соматически здоровых женщин в возрасте от 45 до 49 лет (средний возраст – 47 ± 2 лет).

У 33 (55%) женщин основной группы нарушение менструальной функции проявилось по типу менорагии, из них в 14 случаях менорагии эпизодически трансформировались в метрорагии (8 женщин, 13%) и менометрорагии (6 женщин, 10%). У 10 (17%) женщин возникновение менорагии наблюдалось на фоне укорочение менструального цикла до 21 дня. Кроме того, 20 (33%) женщин жаловались на ациклические маточные кровотечения после задержки менструации от 3 нед до 12 мес. Альгодисменорея наблюдалась у 7 (12%) женщин.

Анализ репродуктивной функции показал, что у женщин основной группы анамнестически было отмечено от 1 до 10 беременности и от 1 до 4 родов. У 5 (8%) женщин течение беременности осложнилось угрозой прерывания. Большинство беременностей у женщин основной группы заканчивалось искусственными абортами (57%).

Гиперпластические процессы эндометрия ранее наблюдались у 25 (42%) пациенток, из них железистая гиперплазия эндометрия – у 19 (32%), фиброзно-железистый полип эндометрия – у 6 (10%) обследованных женщин. По поводу гиперпластических процессов эндометрия пациенткам ранее проводились раздельное диагностическое выскабливание и гормональная терапия прогестагенами (норколут, дюфастон), агонистами гонадотропин-рилизинг гормона длительностью от 2 до 6 мес.

В структуре соматических заболеваний у обследованных женщин преобладали патология сердечно-сосудистой системы (52%), желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы (32%), обменно-эндокринные нарушения (ожирение и фиброзно-кистозная мастопатия, у 32 и 33%, соответственно).

Для оценки состояния репродуктивной системы проводили ультразвуковое обследование органов малого таза (на 5–7 день менструального цикла или на фоне кровотечения). Гормональное исследование включало в себя определение в крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, кортизола, дигидроэпиандростерон (ДГЭА) сульфата на 5–7 день и ЛГ, ФСГ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона на 21–23 дни менструального цикла. Кроме того, у 47 пациенток были выполнены гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание полости матки с последующим гистологическим исследованием биоптата. Гормональная коррекция осуществлялась индивидуально в зависимости от типа нарушения репродуктивной системы (гипопрогестероновая недостаточность лютеиновой фазы, гиперэстрогенная, нормоэстрогенная ановуляция), результатов гистологического исследования эндометрия и сопутствующей гинекологической и соматической патологии. С этой целью проводилась терапия с применением микронизированного прогестерона (Утрожестан, Лаборатория Безен Интернасиональ, Франция) ($n = 10$), аналога натурального прогестерона – дидрогестерон (Дюфастон, Солвей Фарма, Нидерланды) по 10–14–21-дневной схеме ($n = 20$). Микронизированный прогестерон (интравагинально) назначался в суточной дозе 200 мг (с 11-го или 16-го по 25 день менструального цикла в зависимости от формы нарушения менструального цикла), дидрогестерон – по 20 мг в сутки (с 11-го по 25 день) с увеличением суточной дозы от 20 до 40 мг при ановуляции (с 11-го дня менструального цикла), либо 20–30 мг/сут (с 5-го по 25 день менструального цикла).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA (StatSoft, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка среднего значения. Количественные переменные сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых или зависимых показателей. Качественные признаки представлены в виде частоты события (% наблюдений). Сравнение качественных переменных проводили с помощью критерия Пирсона χ^2. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность нарушения менструальной функции у женщин основной группы составила от 2 мес до 5 лет (в среднем – 3,7 ± 0,3 года). В структуре ги-

некологических заболеваний преобладали миома матки (33 человека, 55%), аденомиоз (22 человека, 37%). При анализе данных УЗИ выявлены достоверные различия передне-заднего размера матки у женщин основной группы (51 ± 11 мм) по сравнению с группой контроля (38 ± 5 мм). Выше был у женщин основной группы и показатель толщины эндометрия (12 ± 5 и 6 ± 1 мм в группе контроля; $p < 0,01$). Размеры яичников у женщин основной и контрольной групп составили: длина – 30 ± 6 и 29 ± 2 мм; ширина – 19 ± 6 и 28 ± 4 мм ($p < 0,01$); толщина – 22 ± 6 и 19 ± 5 мм, соответственно. При расчете объема яичников показатель у женщин основной группы (6,7 ± 0,1 см^3) оказался достоверно меньшим по сравнению с группой контроля (8,5 ± ± 0,4 см^3), что, возможно, свидетельствует о начавшейся возрастной перестройке организма и истощении фолликулярного пула яичников у женщин с патологической перименопаузой. Необходимо отметить, что размеры яичников у женщин основной группы были увеличены за счет кистозных включений (42%), которые расценивались как персистирующие фолликулы диаметром от 11 до 48 мм (в среднем 24 ± 6 мм). Таким образом, можно предположить, что пациентки с гиперэстрогеновым типом нарушения менструальной функции имели избыточное эстрогенное влияние на эндометрий за счет нарушений фолликулогенеза и процессов овуляции, в основном, по типу персистенции фолликула.

Имеются многочисленные данные о том, что самым ранним сигналом инволюции яичников может быть повышение уровня ФСГ в крови [8, 9]. Высокий уровень пептидных гормонов, по сравнению с контрольной группой, у женщин с гиперэстрогеновым типом нарушения менструального цикла является подтверждением дисфункции центральных регуляторных механизмов, связанных с возрастным снижением интенсивности стероидогенеза в яичниках.

При исследовании гормонального профиля у женщин основной группы, по сравнению с группой контроля, на 21–23 и 5–7 день менструального цикла выявлены достоверные различия в концентрации пептидных и стероидных гормонов. Уровень секреции ФСГ на 21–23 и 5–7 день менструального цикла у женщин основной группы был увеличен до 13,7 ± 10,7 и 16,0 ± 9,6 МЕ/л (соответственно, 2,5 ± 0,5 и 4,5 ± 0,9 МЕ/л в контрольной группе). Концентрация ЛГ у женщин основной группы на 21–23 день менструального цикла была увеличена до 10,9 ± 9,6 МЕ/л (3,6 ± 2,5 МЕ/л в группе контроля). Индекс ЛГ/ФСГ в основной группе составил 0,81 ± 0,49 и 0,65 ± 0,26 на 21–23 и 5–7 день менструального цикла, что достоверно отличалось от данного показателя в группе контроля (1,46 ± 0,50 и 2,00 ± 0,40 на 21–23 и 5–7 день менструального цикла). Низкий индекс ЛГ/ФСГ у женщин с патологической перименопаузой указывает на инволютивные процессы в системе гипоталамус–гипофиз–яичники. Можно предположить, что женщины с гиперэстрогеновым типом нарушения менструального цикла находились на момент проведения исследования в пременопаузальном периоде.

У женщин основной группы уровень тестостерона не только превышал возрастную норму (2,3 ± ± 0,7 нмоль/л в фолликулярную и 2,8 ± 1,3 нмоль/л в лютеиновую фазу цикла), но и был достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у женщин контрольной группы (1,4 ± 0,2 и 1,5 ± 0,2 нмоль/л на 5–8 и 21–23 день менструального цикла, соответственно). Достоверных различий уровней кортизола и пролактина у пациенток с гиперэстрогенией по сравнению с группой контроля выявлено не было.

Уровень прогестерона в крови во вторую фазу цикла в группе женщин с гиперэстрогенией в среднем составил 1,1 ± 0,1 нмоль/л, что было существенно ниже, чем у женщин контрольной группы (36,8 ± 4,1 нмоль/л; $p < 0,001$), что также указывает на ановуляцию.

При изучении состояния репродуктивной системы у больных с гиперэстрогенией отмечено, что преобладающей формой нарушения является гиперэстрогенная ановуляция, диагностированная у 35 (58%) женщин с колебанием уровня эстрадиола от 350 до 633 пмоль/л во вторую фазу менструального цикла. Нормоэстрогенная ановуляция наблюдалась у 10 (17%) женщин, при этом концентрация эстрадиола на 21–23 день менструального цикла варьировала от 295 до 348 пмоль/л. Гипопрогестероновая недостаточность лютеиновой фазы диагностирована у 9 (15%) женщин, при этом концентрация прогестерона на 21–23 день менструального цикла составила 19,3–27,2 нмоль/л, а уровень эстрадиола в крови колебался в пределах 373–633 пмоль/л.

Исходя из вышеизложенного, ведущим звеном патогенеза нарушений менструальной функции у пациенток в перименопаузальном периоде является состояние абсолютной или относительной гиперэстрогенемии и абсолютной гипопрогестеронемии.

По результатам гистологического исследования соскобов со слизистой оболочки матки в основной группе у 36 (60%) женщин выявлялись гиперпластические процессы эндометрия: железис-

то-кистозная гиперплазия – в 15 (25%) случаях, очаговая гиперплазия – в 3 (5%), железистая и смешанная гиперплазия – в 6 (10%), атипическая гиперплазия – в 2 (3%), высокодифференцированный рак – у 1 женщины (2%), железистые и железисто-фиброзные полипы – у 9 (15%) женщин.

Таким образом, согласно результатам гистологического исследования соскобов слизистой матки у большинства женщин с гиперэстрогенией обнаружены гиперпластические и пролиферативные изменения эндометрия, что является следствием хронической нормоэстрогенной и гиперэстрогенной ановуляции. Согласно полученным данным, гиперплазия эндометрия сочеталась с миомой матки в 54% случаях и в 46% случаях – с аденомиозом.

С учетом выявленной патологии, наличия сочетанных гинекологических и соматических заболеваний, результатов проведенных ранее методов лечения женщинам с гиперэстрогеновым типом нарушения менструальной функции в перименопаузе проводилось следующее лечение: гистерэктомия (30%), гормональная терапия (63%), гемостатическая терапия (20%). Ссылаясь на «вредное» влияние гормонов, 15% женщин отказались от приема гормональных препаратов. Показаниями к радикальной операции явились сочетанный характер гинекологической и соматической патологии ($n = 7$; 12%), атипическая гиперплазия эндометрия ($n = 2$; 3%), аденокарцинома матки ($n = 1$; 2%), рецидивирующая гиперплазия, неэффективность гормонотерапии либо непродолжительная эффективность гормонотерапии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом ($n = 8$; 13%).

Характер нарушения репродуктивной системы, а также частые рецидивы кровотечений после отмены гормонотерапии дают повод предположить, что нарушения на уровне центральных регуляторных механизмов в климактерий носят необратимый характер. Это является основанием для проведения постоянной гормональной коррекции у женщин с гиперэстрогеновым типом нарушения менструальной функции еще до наступления менопаузы.

В результате проведенной гормонотерапии закономерная менструальноподобная реакция (в умеренном количестве) наступила у 80% женщин через 3–5 дней после приема последней таблетки в каждом цикле лечения. Из-за отсутствия менструальноподобной реакции после 2 курсов циклического режима приема дидрогестерона 2 женщины были переведены на непрерывный режим его применения. У одной больной с миомой матки (размер 6–7 недель) в связи с продолжающимися обильными и длительными менструациями через 4 мес повторно проведены гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание. При гистологическом исследовании соскоба выявлен рецидив гиперплазии эндометрия. В связи с этим больная переведена на препарат – аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (Дифирилин) с положительным клиническим эффектом. Продолжительность гормональной терапии пациенток с гиперэстрогенной ановуляцией составила 9–12 мес и более. У двух женщин с явлениями климактерического синдрома легкой степени тяжести на фоне 3-месячной терапии дидрогестероном исчезли приливы, нормализовался сон. Также у двух пациенток с рецидивами кровотечения на фоне приема микронизированного прогестерона при повторном обследовании была выявлена сочетанная патология эндо- и миометрия (миома матки, аденомиоз), в связи с чем им введена левоноргестрел-содержащая внутриматочная спираль («Мирена»).

При анализе 6-месячных результатов терапии выявлено достоверное снижение объема кровопотери с 116 ± 9 до 78 ± 10 мл ($p < 0{,}001$), толщины эндометрия до 6,6 ± 2,9 мм ($p < 0{,}001$), диаметра лидирующего фолликула до 10 ± 8 мм ($p < 0{,}001$) и объема яичников до 5,0 ± 0,1 см^3 ($p < 0{,}001$). У одной пациентки с клиническим диагнозом аденомиоза наблюдался рецидив кровотечения через 2 месяца после отмены приема дидрогестерона, в связи с чем после повторного раздельного диагностического выскабливания матки была введена левоноргестрел-содержащая внутриматочная спираль.

По данным лабораторного исследования на 5–7 день менструального цикла наблюдалось достоверное снижение уровня ФСГ (в среднем с 15,6 ± ± 7,6 до 7,3 ± 2,4 МЕ/л и ЛГ – с 10,0 ± 7,6 до 5,0 ± ± 1,5 МЕ/л), повышение уровня эстрадиола (со 136 ± ± 8 до 270 ± 96 пмоль/л) и прогестерона на 21–23 день менструального цикла (до 28 ± 13 нмоль/л) (*рис. 1*). На фоне дифференцированной гормонотерапии прогестагенами в 57% случаев было отмечено восстановление овуляторных менструальных циклов.

Гормональная терапия прогестагенами у женщин с гиперэстрогенией, имеющих сопутствующую гинекологическую и соматическую патологию была признана эффективной в 70% случаях, что совпадает с результатами ранее проведенных исследований [10–12].

Гормональная терапия оказалась малоэффективной у больных с наличием сочетанной патологией матки, рецидивирующей патологией матки (миома матки в сочетании с аденомиозом или гиперплазией эндометрия). В этих случаях, как и при

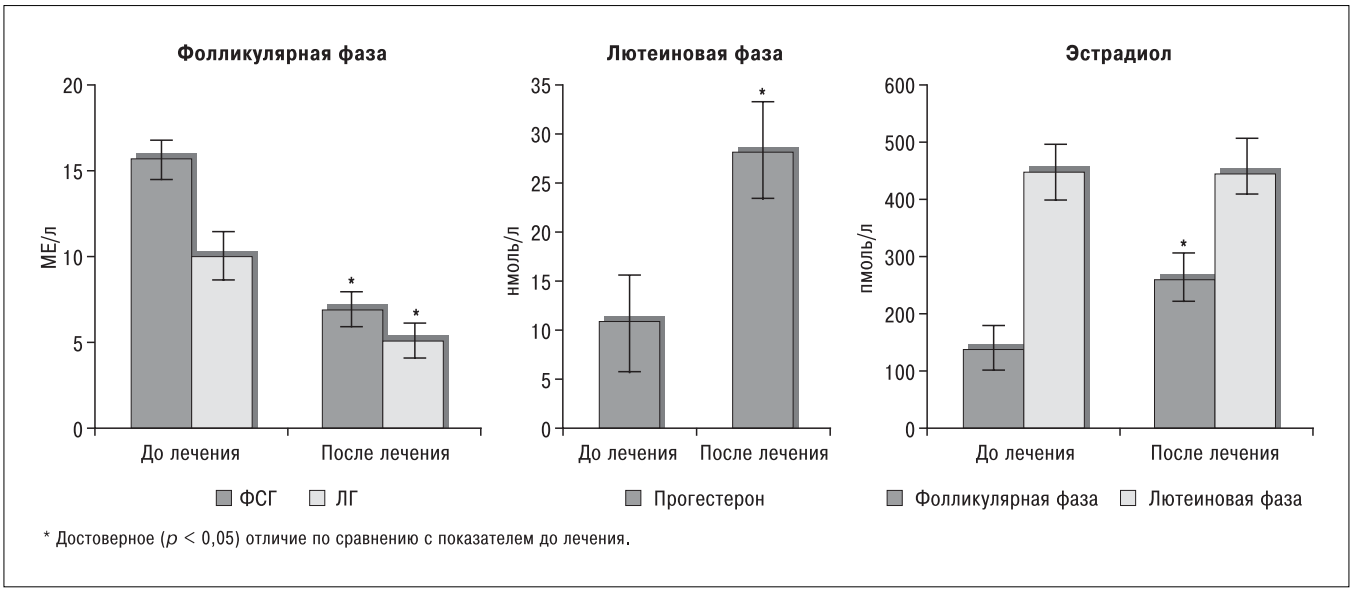

Рисунок 1. Изменение гормонального профиля у женщин перименопаузального возраста с нарушением менструальной функции в результате 6-месячного лечения прогестагенами

неэффективности гормонотерапии аналогами прогестерона женщинам ($n = 10$) проводилась терапия с применением левоноргестрел-содержащей внутриматочной спирали. Ранее высокая эффективность постоянного применения подобной системы в качестве альтернативы гистерэктомии была отмечена у женщин с маточными кровотечениями [13]. В результате использования левоноргестрел-содержащей спирали наблюдаются изменения стенки сосудов матки, характеризующиеся утолщением стенки артерий и капиллярным тромбозом. Установлено, что левоноргестрел-содержащая спираль стимулирует синтез белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 1, блокируя, таким образом, стимуляцию им клеток эндометрия. Именно этот эффект стал основанием применения левоноргестрел-содержащей спирали у больных с менометрорагией, в том числе ассоциированной с миомой матки и аденомиозом [14, 15].

Наши наблюдения показывают, что уже с первых месяцев терапевтического применения гормонального внутриматочного контрацептива отмечается значительное сокращение объема и продолжительности кровопотери. Через 3 мес после введение гормональной системы средняя продолжительность менструальноподобного кровотечения составила 3,9 ± 0,8 дней, через 6 мес – 2,8 ± 0,5 дней. При этом отсутствовали рост миомы матки и прогрессирование внутриматочного эндометриоза, что также согласуется с данным литературы [15]. Кроме того, через 6 мес было отмечено достоверное снижение объема яичников с 9,9 ± 1,9 до 7,8 ± 1,4 см^3 ($p < 0,001$).

Анализ изменения уровня гормонов в сыворотке крови у женщин, использующих левоноргестрел-содержащую спираль, показал достоверное увеличение уровня пептидных гормонов (уровень ФСГ – с 25,6 ± 6,2 до 83,9 ± 22,0 МЕ/л; ЛГ – с 13,9 ± 4,0 до 36,1 ± 7,0 МЕ/л) и снижение базального уровня эстрадиола (с 199 ± 13 до 103 ± ± 47 пмоль/л) и прогестерона (с 0,8 ± 0,3 до 0,3 ± ± 0,1 нмоль/л) (*рис. 2*). Можно предположить, что применение левоноргестрел-содержащей спирали способствовало физиологическому изменению гонадотропной функции гипофиза, характерной для этой возрастной группы, и наступлению менопаузы.

По нашим данным, наиболее часто встречающимися побочными реакциями при применении внутриматочной спирали с левоноргестрелом являются межменструальные кровянистые выделения (у 40% женщин) и нагрубания молочных желез (в 20% случаев), которые исчезают через 3–6 мес самостоятельно [16].

ВЫВОДЫ

- У женщин перименопаузального возраста с нарушением менструальной функции по типу менорагии, менометрорагии, ациклических маточных кровотечений, ожирением, пролиферативными и гиперпластическими процессами эндо- и миометрия наиболее часто выявляется хроническая гипер- и нормоэстрогеновая ановуляция.
- Применение у женщин с гиперэстрогеновым нарушением менструальной функции прогестагеновой терапии позволяет скорректировать уровень

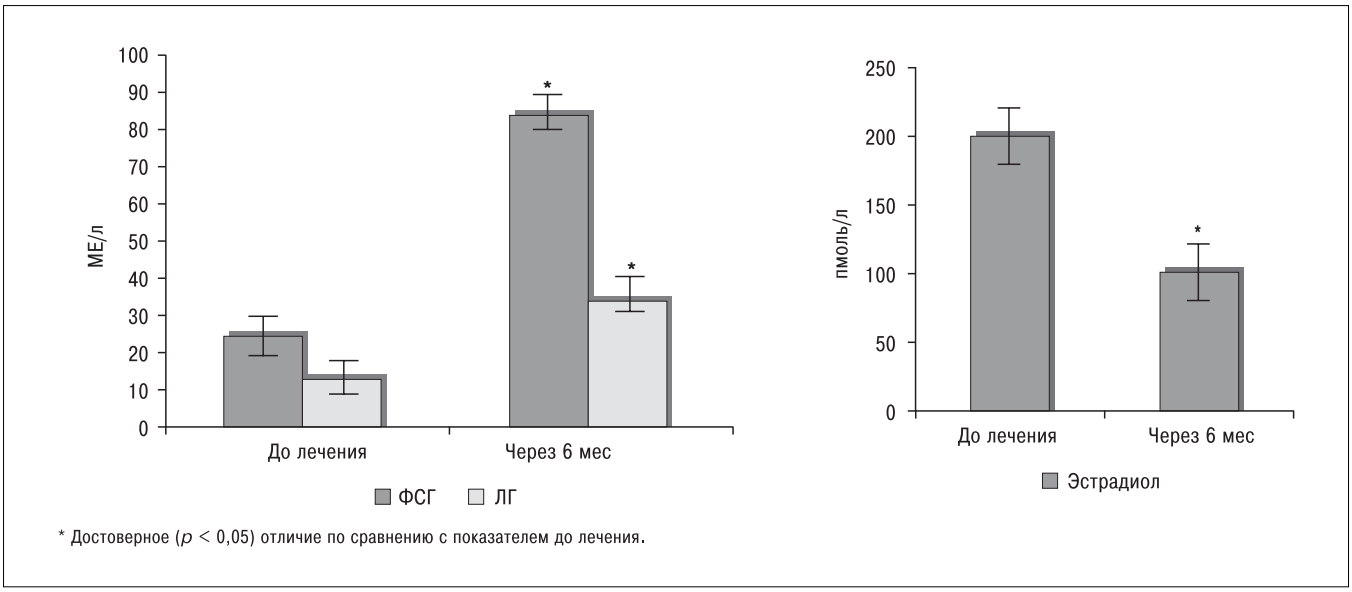

Рисунок 2. Изменение уровня гормонов в результате применения левоноргестрел-содержащей внутриматочной спирали

ФСГ, ЛГ, эстрадиола и прогестерона, минимизировав клинические проявления дисфункции.

● У больных с гиперэстрогеновым типом нарушения репродуктивной системы при неэффективности гормонотерпии прогестагенами или при сочетанной патологии эндо- и миометрия и наличии соматических заболеваний рекомендуется введение левоноргестрел-содержащей внутриматочной спирали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Караченцев А.Н., Сергеев П.В. Вазомоторные эффекты половых гормонов. Проблемы эндокринологии 1997; 43(2): 45–53.
2. Chiechi L.M., et al. Smoking and menopause. Clin Exp Obstet Gynekol 1997; 24: 26–7.
3. Вихляевой Е.М. Руководства по эндокринологической гинекологии. М.: МИА, 1997; 766.
4. Yen S.S.C. Chronic anovulation cause by peripheral endocrine disoders. Philadelphia: Saunders W.B. 1986; 462–86.
5. Sherman B.W., Koperman S.G. Hormonal characteristics of human menstrual cycle throughout reproductive life. J Clin invest 1985; 699.
6. Genazzani A.R., Petrageia F. In «The Brain: Source and target for sex steroid hormones». New Jork, London, 1996.
7. Сметник В.П. Климактерические расстройства и методы их коррекции. Consilium-Medicum 2001; 11(3): 546–58.
8. Geiger W., Kaiser R., Kunzig. Hormonanalitische untersuchungen von Zyklen in der pramenopause. Archiv Gynakologie 1977; 224(1–4): 399–401.
9. Schneider H.P.G. Endocrine diagnosis in the climacteric female. Horm Res 1978; 9(6): 365–78.
10. Каппушева Л.М., Комарова С.В., Ибрагимова З.А., Коган О.М. Современные подходы к лечению больных с маточными кровотечениями в перименопаузе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2005; 4 (3): 54–60.
11. Климова И.В., Краснова И.А., Сущевич Л.В., Бреусенко В.Г. Лечение маточных кровотечений перименопаузального возраста препаратом дюфастон. Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. Спецвыпуск 2001; 2.
12. Bergeron C., Fox H. Low incidence of endometrial hyperplasia with acceptable bleeding patterns in women taking sequential hormone replacement therapy with didrogesterone. Gynecol Endocrinol 2000; 14: 275–81.
13. Шоки О.А. Мирена: больше чем контрацептив. Сборник тезисов Mirena forum. М., 2007; 6.
14. Baldaszti E., Wimmer-Puchinger B., et al. Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): a 3-year follow-up study. Contraception 2003; 67(2): 87–91.
15. Bahamondes L., Ribeiro-Huguet P., et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82(6): 580–2.
16. Прилепская В.Н., Острейкова Л.И. Клинические аспекты применения гормональной внутриматочной системы «Мирена». Акушерство гинекология 2005; 3: 50–5.

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ (обзор литературы и клинический случай)

РЕЗЮМЕ

Перипартальная (послеродовая) кардиомиопатия – тяжелое заболевание, развивающееся, предположительно, в III триместре беременности или в раннем послеродовом периоде. Для тяжелых случаев заболевания типично наличие одышки, тахикардии, артериальной гипотензии, повышенного давления в яремной вене, аускультативных признаков ритма «галопа», мягкого систолического шума вследствие относительной недостаточности атрио-вентрикулярных клапанов, гепатомегалии и отеков. В легких клинических случаях признаки заболевания не отчетливы, как результат могут быть проигнорированы и отнесены к другой патологии. Перипартальная кардиомиопатия характеризуется высоким риском летального исхода. Лечение женщин с этим заболеванием симптоматическое, наиболее тяжелая категория пациентов нуждается во введении внутривенных инотропных препаратов и использовании баллонной контрапульсации.

Ключевые слова: женщины, перипартальная кардиомиопатия, клинический случай.

ABSTRACT

Postpartum cardiomyopathy is a serious disease, which develops, admittedly, at the third term of pregnancy or in the early postpartum period. The typical symptoms in the serious cases of disease is shortness of breath, tachycardia, arterial hypotension, increase of a blood pressure in the jugular vein, «gallop rhythm» during auscultation, mild systolic murmur as the result of secondary atrio-ventricular regurgitation, hepatomegaly and edema. In the mild cases symptoms of postpartum cardiomyopathy may be indistinct, and that's why they could be considered as the signs of the other disease or ignored. Postpartum cardiomyopathy has high risk of a lethal outcome. The management of this disease in women is symptomatic. In the serious cases intravenous inotropic medications should be administered and intra-aortal balloon contrapulsation should be provided.

Key words: women, postpartum cardiomyopathy, case report

О.Л.Барбараш,
Н.В.Артымук,
Н.А.Барбараш

Кемеровская государственная медицинская академия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

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

Адрес: *650099 Кемерово, а/я 1814*

В настоящее время экстрагенитальные заболевания во всем мире являются одной из основных причин смерти беременных женщин. В структуре таких причин в России в 2005 г. доля экстрагенитальных заболеваний составила 15%, в 2006 г. в Сибирском федеральном округе – 29, а в Кемеровской области – 30%. Частота соматической патологии у беременных неуклонно растет, ведущими в ее структуре являются анемия, болезни мочеполовой и сердечно-сосудистой систем. В большинстве случаев экстрагенитальная патология является фоном, отягощающим течение беременности, однако иногда мы встречаемся с формированием фатальных соматических заболеваний и во время беременности, и в послеродовом периоде.

Частота возникновения перипартальной (послеродовой) кардиомиопатии (ПРКМП) не известна, т.к. ее диагностические критерии четко не установлены [1]. Даже тяжелые случаи данной патологии остаются, по всей видимости, неучтенными, особенно в странах с развивающейся экономикой [2, 3]. Так, по данным ряда авторов [1–3], частота выявления ПРКМП широко варьирует, составляя один случай заболевания на 1,5–15 тыс. новорожденных, появившихся на свет живыми, что, вероятно, определяется и этническими, и природными факторами. Только в Великобритании ежегодно регистрируется 250–300 случаев данной патологии [4]. В настоящее время ПРКМП чаще рассматривают как особый вид дилатационной кардиомиопатии [5].

Основными диагностическими критериями ПРКМП являются [6]:

– развитие сердечной недостаточности в последние месяцы беременности или в первые 5 мес. после родов;

– отсутствие какой-либо другой причины кардиомегалии и сердечной недостаточности;

– отсутствие другой болезни сердца до последнего месяца беременности;

– дисфункция левого желудочка по данным эхокардиографии;

– фракция выброса левого желудочка менее 45% или фракция укорочения менее 30%;

– конечно-диастолическое отклонение левого желудочка менее 2,7 см/м^2.

Этиология данного заболевания не ясна. Среди предполагаемых причин выделяют послеродовую гипертонию, недостаточное и несбалансированное питание, низкое содержание селена, избыточное употребление соли и воды, миокардит, эндокринные и иммунологические нарушения и др. [7–10]. Заболевание развивается чаще у молодых, у женщин негроидной расы старшего возраста при беременности двойней или гестозе [11–14]. Считают, что это особая патология, и она не может быть объяснена ранее нераспознанной дилатационной кардиомиопатией [15, 16].

Широко обсуждается связь ПРКМП с миокардитом [17, 18]. Предполагают роль вирусов с последующим развитием аутоиммунных реакций на повреждение миоцитов [2]. Существует точка зрения, согласно которой при беременности у матери развивается иммуносупрессивное состояние. В связи с этим клетки плода, попадая в кровь матери, не отторгаются [19]. После родов, когда иммунитет восстанавливается, клетки плода (микрохимерные гемопоэтические клетки), поступая в ткань сердца, вызывают развитие аутоиммунной реакции [20]. Могут играть определенную роль и клетки спермы, и факт иммунизации при предыдущих беременностях. Вместе с тем не найдены аутоантитела, специфичные для ПРКМП. В качестве альтернативных механизмов развития ПРКМП обсуждаются уникальный для беременности гормональный и микронутриентный статус [18], генетическая предрасположенность [13, 15], нарушение адаптации к гемодинамическим изменениям при беременности [9, 10].

Сроки формирования ПРКМП не ясны. Известно только то, что начальные клинические проявления возникают в последние месяцы беременности.

Диагноз ПРКМП основывается на вновь выявленной дисфункции левого желудочка в соответствующие сроки беременности. Диагностику данной патологии затрудняет то, что у многих здоровых женщин в поздние сроки беременности появляются одышка, слабость и отеки, что соответствует клиническим признакам застойной сердечной недостаточности.

Клиника сердечной недостаточности появляется вскоре после родов. Типичное ее проявление – задержка жидкости вплоть до формирования анасарки, чему может способствовать введение избытка жидкости при кесаревом сечении, хотя этот факт и оспаривается [2]. Начало заболевания описывается и как развитие выраженного болевого синдрома в грудной клетке, имитирующего инфаркт миокарда [4]. Достаточно часто при ПРКМП развиваются эмболии. При эхокардиографическом исследовании могут выявляться тромбы в одном или обоих желудочках [21].

Беременность – гиперкоагуляционное состояние: повышаются уровень VII, VIII и X факторов свертывания, фибриногена и адгезивность тромбоцитов. Это увеличивает риск тромбоза при стазах крови, связанных с дисфункцией желудочков [22, 23]. Еще одним проявлением ПРКМП могут явиться аритмии. Сама по себе беременность предрасполагает к этому: повышается симпатическая активность. Так, при развитии ПРКМП описаны рецидивирующие суправентрикулярные и желудочковые тахиаритмии, фибрилляция предсердий и желудочков [23–25].

Так как сроки формирования ПРКМП не ясны, в качестве скринингового метода целесообразно проведение эхокардиографического исследования левого желудочка у женщин с симптомами одышки и отечным синдромом. Особенно тщательно и регулярно необходимо обследовать женщин с семейным анамнезом дилатационной кардиомиопатией или ПРКМП. Вместе с тем отсутствуют данные о том, насколько изменена функция левого желудочка до формирования у пациенток клинических проявлений сердечной недостаточности [26].

При физикальном обследовании пациент с ПРКМП – женщина с одышкой, тахикардией, артериальной гипотензией, повышенным давлением в яремной вене, с наличием ритма «галопа» при аускультации сердца, мягким систолическим шумом – относительной недостаточности атрио-вентрикулярных клапанов, гепатомегалией, отеками. В легких клинических случаях эти признаки могут быть мало выраженными, соответственно проигнорированы и отнесены к другой патологии [13].

При проведении инструментального обследования на ЭКГ чаще всего выявляются синусовая тахикардия с суправентрикулярными и желудочковыми нарушениями ритма. Вольтаж комплекса QRS может быть низким, часто обнаруживаются блокады левой ножки пучка Гиса. Описаны случаи регистрации инфарктоподобной кривой с регистрацией в грудных отведениях комплекса QS. Часто выявляются инверсия зубца T и удлинение QT, а по данным эхокардиографии – дилатация желудочков (обычно обоих), диффузная гипокинезия со снижением всех индексов сократимости. Однако описаны случаи и локальной гипокинезии, что требует дифференциального диагноза для исключения инфаркта миокарда. Обычно выявляется регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах. Возможно выявление

перикардиального выпота и апикальных тромбов в левом или – реже – в обоих желудочках [14].

По данным лабораторного обследования обычно все показатели – в пределах нормативных значений, в том числе и кардиоспецифические ферменты. Вместе с тем повышен уровень мозгового и предсердного натрийуретического пептида, а при наличии внутрисердечных тромбов повышается уровень D-димера [11].

При постановке диагноза ПРКМП у беременной акушерам совместно с анестезиологами и кардиологами необходимо обсудить вопрос о рациональном сроке и способе родоразрешения. В послеродовом периоде пациентку целесообразно поместить в кардиологическое отделение, где можно адекватно мониторировать клиническое состояние, ритм сердца, артериальное давление, ЭКГ, напряжение O^2, электролиты и диурез [15]. В послеродовом периоде проводится традиционное лечение симптомов хронической сердечной недостаточности (петлевые диуретики, спиронолактон, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы). Поводом для использования дигоксина является фибрилляция предсердий, хотя данный вид нарушений ритма достаточно редок при ПРКМП и предполагает кардиоверсию после исключения тромбов в полостях сердца [14]. Антикоагулянты назначаются независимо от наличия тромбов в желудочках и развития эмболии. Их обычно вводят до исчезновения тромбов, нормализации уровня D-димера и улучшения функции желудочков.

Вопрос о назначении иммуносупрессивной терапии дискутируется. Ее необходимость возникает при подтвержденном биопсией миокардите и безуспешном лечении. Недавние исследования по оценке эффективности внутривенного введения иммуноглобулинов свидетельствуют о значимом увеличении фракции выброса у таких больных [27, 28].

Наиболее тяжелые пациенты нуждаются во введении внутривенных инотропных препаратов и использовании баллонной контрапульсации. Пациентки с ПРКМП считаются приоритетными для трансплантации сердца [29].

Летальность при данном заболевании составляет 15–30%, около трети больных выздоравливают, у трети сохраняется кардиомегалия [6, 13]. По данным некоторых зарубежных авторов, летальность при ПРКМП может быть выше – 50–85% [4]. Основными причинами смерти являются прогрессирующая сердечная недостаточность, тромбоэмболия, фибрилляция желудочков. Так, кардиологи Бразилии располагают самой большой серией наблюдений и утверждают, что у 50% пациенток с ПРКМП наступает улучшение, 25 – дилатационная кардиомиопатия, летальный исход регистрируется в 25% случаев. Основным фактором, определяющим прогноз, является скорость восстановления функции левого желудочка. Для оценки прогноза целесообразно использовать стресс-эхокардиографический тест с добутамином [14].

Очень мало данных о рецидивах ПРКМП при повторных беременностях. Бразильские авторы, наблюдавшие 18 женщин с ПРКМП, описывают персистирование дисфункции левого желудочка у 11 пациенток во время повторных беременностях даже при полном восстановлении сократительной функции в период между беременностями. Этот факт указывает на нежелательность повторных беременностей у женщин с данным заболеванием [30–34].

За последние три года в различных лечебных учреждениях г. Кемерово нами было выявлено четыре случая ПРКМП. В одном случае диагноз был определен только при патанатомическом исследовании женщины с внезапной смертью через 3 недели после родов. У двоих пациенток диагноз ПРКМП установлен в первые 3 мес. после родов со смертельными исходами в течение 6 мес. после родов от прогрессирующей сердечной недостаточности. Одна женщина с данной патологией в настоящее время жива (один год после родов).

Клинический случай

В квартире жилого дома обнаружен труп молодой женщины А., 17 лет. Смерть предположительно наступила внезапно в позднем послеродовом периоде на 23–24 сутки. При внешнем исследовании трупа и вскрытии полостей патологических изменений не выявлено. Отмечены увеличение размеров сердца до 11 × 13 × 4,5 см при массе 380 г за счет расширения как правых, так и левых отделов, отмечалась сглаженность верхушки. Миокард дряблый, толщина стенки левого желудочка 1,0 см, правого – 0,3 см, на разрезе выявлялись множественные очаги склероза белесоватого цвета в различных отделах миокарда. Изменений коронарных артерий и клапанного аппарата сердца не обнаружено. Исследование органов дыхания установило полнокровие сосудов, умеренно выраженный альвеолярный отек. Полнокровие отмечено и в других внутренних органах. При гистологическом исследовании выявлены гипертрофия кардиомиоцитов и разрастание грубоволокнистой соединительной ткани в виде крупных очагов заместительного кардиосклероза, «замуровывающих» пучки кардиомиоцитов. В ткани легких определялись альвеолярный отек и полнокровие капилляров. Судебно-медицинский диагноз: «дилата-

ционная кардиомиопатия: увеличенное в размерах дряблое распластывающееся сердце (380 г) с участками неравномерного кровенаполнения миокарда; дистрофические изменения мышечных волокон с фокусами фрагментации, лизиса, зернисто-глыбчатого распада; множественный очаговый кардиосклероз с компенсаторной гипертрофией кардиомиоцитов; дегликогенизация миокарда; полнокровие внутренних органов; субплевральные кровоизлияния; отек головного мозга; острая эмфизема и отек легких». Причиной смерти в данном случае явилась дилатационная кардиомиопатия, приведшая к развитию острой сердечной недостаточности.

Женщина была учащейся, находилась в зарегистрированном браке. Настоящая беременность первая. До наступления беременности женщина считала себя соматически здоровой, из перенесенных заболеваний отмечала нечастые ОРВИ, ветряную оспу в детстве. На учете по беременности состояла с 8–9 недели. Наблюдалась относительно регулярно (10 явок и 2 патронажа за 30 недель беременности). Беременность протекала с явлениями раннего токсикоза и угрозы прерывания (12–13 недель). В 15–16 недель беременности отмечались повышение температуры тела до 38–39 ^{0}C, тошнота, головокружение; была госпитализирована в гинекологическое отделение с диагнозом «пиелонефрит беременной». На ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС 76 уд/мин, позиция оси сердца вертикальная. В течение 7 дней больная получала отвар мочегонных трав, витамин Е, супрастин, пентоксифиллин. Состояние нормализовалось, больная ушла из отделения самовольно. Информация о ней передана на участок, проведен патронаж на дому. На 20–21 неделе беременности отмечалась патологическая прибавка массы тела (700 г за неделю), установлен диагноз прегестоза. В 27 недель беременности диагностируется гестоз в связи с повышением диастолического давления до 90 мм рт. ст., увеличением массы тела на 1,1 кг за неделю, появлением отеков на передней брюшной стенке. Предложена госпитализация в отделение патологии беременности, от чего женщина отказалась.

Через три недели женщина поступила в родильный дом с регулярной родовой деятельностью в I периоде преждевременных родов. Пульс – 76 уд/мин, артериальное давление – 115/70 мм рт. ст. на обеих руках. Предпринята попытка сохранения беременности, проводилась токолитическая терапия, не давшая эффекта. Через 8 ч после поступления произошли роды живым недоношенным мальчиком массой 2 120 г, длиной тела 46 см, с оценкой по шкале Апгар 6 баллов. Послед отделился самостоятельно через 5 минут, был целым, отправлен на гистологическое исследование. Послеродовый период протекал без осложнений. Женщина была выписана из родильного дома на 5-е сутки послеродового периода в удовлетворительном состоянии. Через двое суток акушеркой проведен патронаж на дому. Жалоб женщина не предъявляла, состояние оценено как удовлетворительное.

Таким образом, следует предположить, что у этой пациентки на фоне осложненного течения беременности (в конце III триместра) или в раннем послеродовом периоде развилась дилатационная (перипартальная) кардиомиопатия. Причиной смерти, вероятно, явилось нарушение ритма сердца (фибрилляция желудочков), приведшее к острой сердечной недостаточности. Нарушение сердечного ритма могло быть первым и единственным проявлением заболевания. Женщина в силу особенностей социального статуса и юного возраста отличалась недисциплинированностью, однако в данном случае даже при своевременном обращении пациентки и установлении диагноза кардиомиопатии прогноз для жизни больной был бы сомнительным. При анализе данного случая смерти гибель пациентки А. была признана непредотвратимой.

Таким образом, перипартальная кардиомиопатия по-прежнему остается малоизученным заболеванием, развивающимся, предположительно, в последнем триместре беременности или в раннем послеродовом периоде. Заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом с высокой частотой последующего развития дилатационной кардиомиопатии или наступления смерти. Терапия заболевания симптоматическая, хотя имеются отдельные сообщения об эффективности иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gouley B.A., McMillan T.M., Bellet S. Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the puerperium. Am J Med Sci 1937; 19: 185–9.
2. Melvin K.R., Richardson P.J., Olsen E.G., et al. Peripartum cardiomyopathy due to myocarditis. N Engl J Med 1982; 307: 731–4.
3. Midvei M.G., DeMent S.H., Feldman A.M., et al. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. Circulation 1990; 81: 922–8.
4. Task Force on the Management of Cardiovascular Disease During Pregnancy of the European Society of cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2003; 24: 761–81.

5. Walsh J.J., Burch G.E., Black W.C., et al. Idiopathic myocardiopathy of the puerperium (postpartum heart disease). Circulation 1965; 32: 19–31.
6. Brockington I.F. Postpartum hypertensive heart failure. Am J Cardiol 1971; 27: 650–658.
7. Ansari A.A., Fett J.D., Carraway R.E., et.al. Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy. Clin Rev Allergy Immunol 2002; 23: 301–324.
8. Demakis J.G., Rahimtoola S.H., Sutton G.C., et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. Circulation 1971; 44: 1053–61.
9. Costanzo-Nordin MR, O'Connell JB. Peripartum cardiomyopathy in the 1980s: etiologic and prognostic consideration and review of the literature. Prog Cardiol 1989; 2: 22.
10. Brown C.S., Bertolet B.D. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 409–14.
11. Lariska-Kowara M., Dudziak M., Suchorzewska J. Two cases of peripartum cardiomyopathy initially misdiagnosed for pulmonary embolism. Can J Anaesth 2001; 48: 773–7.
12. Veille J.C., Zaccaro D. Peripartum cardiomyopathy: summary of an international survey on peripartum cardiomyopathy. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 315–9.
13. Heider A.L., Kuller J.A., Strauss R.A., Wells S.R. Peripartum cardiomyopathy: a review of the literature. Obstet Gynecol Surv 1999; 54: 526–31.
14. Avila W.S., de Carvalho M.E., Tschaen C.K., et al. Pregnancy and peripartum cardiomyopathy. A comparative and prospective study. Arq Bras Cardiol 2002; 79: 484–93.
15. Fett J.D., Carraway R.D., Dowell D.L., King M.E., Pierre R. Peripartum cardiomyopathy in the Hospital Albert Schweitzer District of Haiti. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 1005–10.
16. Ferrero S., Colombo B.M., Fenini F., Abbamonte L.H. Peripartum cardiomyopathy. A review. Minerva Gynecol 2003; 55: 139–51.
17. Pearson G.D., Veille J.C., Rahimtoola S.H. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. JAMA 2000; 283: 1183–8.
18. Fett J.D., Ansari A.A., Sundstrom J.B., Coombs G.F. Peripartum cardiomyopathy; a selenium disconnection and an autoimmune connection. In J Cardiol 2002; 86: 311–6.
19. Artlett C.M., Jimenez S.A., Smith J.B. Identification of fetal DNA and cell in skin lesions from women with systemic sclerosis. N Engl J Med 1998; 338: 1186–91.
20. Nelson J.L. Pregnancy, persistent microchimerism and auto-immune disease. J Am Med Women Assoc 1998; 534: 31–2.
21. Carlson K.M., Browning J.E., Eggleston M.K., Ghjerman R.B. Peripartum cardiomyopathy presenting as lower extremity arterial thromboembolism. A case report. J Reprod Med 2000; 45: 351–3.
22. Nishi I., Ishimitsu T., Isiizu T., et al. Peripartum cardiomyopathy and biventricular thrombi. Circ J 2002; 66: 863–5.
23. Kaufman I., Bondy R., Benjamin A. Peripartum cardiomyopathy and thromboembolism; anesthetic management and clinical course of an obese, diabetic patient. Can J Anaesth 2003; 50: 161–5.
24. Colombo J., Lawal A.H., Bhandari A., Hawkins J.L. Case 1 – 2002 – a patient with severe peripartum cardiomyopathy and persistent ventricular fibrillation supported by a biventricular assist device. J Vasc Anesth 2002; 16: 10–13.
25. Lui C.Y., Marcus F.I., Sobonya R.E. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia masquerading as peripartum cardiomyopathy with atrial flutter, advanced atrio-ventricular block and embolic stroke. Cardiology 2002; 97: 49–50.
26. Dickfeld T., Gagliardi J.P., Marcos J., Russell S.D. Peripartum cardiomyopathy presenting as an acute myocardial infarction. Mayo Clin Proc 2002; 77: 500–1.
27. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A., et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. N Engl J Med 1995; 333: 269–75.
28. Bozkurt B., Villaneuva F.S., Holubkov R., et al. Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. Am Coll Cardiol 1999; 34: 177–80.
29. Aziz T.M., Burgess M.I., Acladious N.N., et al. Heart transplantation for peripartum cardiomyopathy: a report of three cases and a literature review. Cardiovasc Surg 1999; 7: 565–7.
30. Albanesi Filho F.M., da Silva T.T. Natural course of subsequent pregnancy after peripartum cardiomyopathy. Arq Bras Cardiol 1999; 73: 47–57.
31. de Souza J.L., de Carvalho F.C, Nastari L., Mady C. Left ventricular function after a new pregnancy in patients with peripartum cardiomyopathy. Card Fail 2001; 7: 30–5.
32. Elkayam U., Tummala P.P., Rao K., et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. N Engl J Med 2001; 344: 1567–71.
33. Elkayam U. Pregnant again after peripartum cardiomyopathy: to be or not to be? Eur Heart J 2002; 23: 753–6.
34. Baughman K.L. Risks of repeat pregnancy after peripartum cardiomyopathy: double jeopardy. Card Fail 2001; 7: 36–7.

РОЛЬ БЛОКАДЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ПРОГНОЗА ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

РЕЗЮМЕ

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на разных уровнях ее функционирования – важный компонент терапии артериальной гипертонии. Применение с этой целью блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) может иметь ряд преимуществ. Препараты этого класса блокируют эффекты ангиотензина, независимо от его локализации (циркуляция, ткани), не приводя при этом к снижению его уровня в крови и повышению уровня брадикинина. Как результат, антигипертензивное действие БРА не сопровождается повышением частоты побочных эффектов, а частота возникающего при этом кашля сравнима с плацебо. Более того, доказано, что ирбесартан, представитель данного класса препаратов, замедляет прогрессию нефропатии у больных с сахарным диабетом II типа и более эффективен в терапии гипертрофии миокарда левого желудочка, чем амлодипин.

Ключевые слова: артериальная гипертония, блокаторы рецепторов к ангиотензину, ирбесартан.

ABSTRACT

The rennin-angiotensin-aldosterone system blockade in different levels is a significant component of management of arterial hypertension. The use of angiotensin receptors blockers (ARB) in management of arterial hypertension may have significant advantages. This type of drugs can block the activity of angiotensin irrespective of its localization (circulation or tissue); they don't lead to the decrease of angiotensin concentration in plasma and to the increase of bradykinin. As a result of this characteristics, the activity of ARB is not accompanied by increase of adverse events. The rate of cough in patients treated with ARB is compared to placebo. Irbesartan, appurtenant to this class of drugs, is effective in deceleration of nephropathy progression in patients with diabetes. It's more effective in management on myocardial hypertrophy of left ventricle of heart then amlodipine.

Key words: arterial hypertension, angiotensin receptors blockers, irbesartan.

О.М.Драпкина

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Драпкина Оксана Михайловна,
д.м.н., заведующая отделением кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова

Адрес: *119992 Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.*

Достижение оптимальных цифр артериального давления (АД) – цель, которая позволяет сохранить жизнь и уберечь от инвалидизирующих последствий инсульта миллионы людей. Этот постулат подтверждается результатами многочисленных крупных рандомизированных исследований. Снижение АД на 5–10 мм рт. ст. приводит к уменьшению риска инсульта на 38%, ишемической болезни сердца – на 16%. Учитывая распространенность артериальной гипертонии (АГ) и сопряженный с ней риск кардиоваскулярных осложнений, первоочередными задачами в лечении заболевания являются жесткий контроль АД и удержание его на оптимальной уровне [1].

От повышенных цифр АД страдают не только пожилые пациенты, но и наиболее трудоспособная часть населения, то есть люди молодого и среднего возраста. Нервно-психическое напряжение, лавинообразный поток новой информации, все возрастающий темп жизни активного человека приводят к срыву компенсаторных механизмов, обеспечивающих нормальный уровень АД, а следовательно, и к формированию стойкой АГ [2].

В России распространенность АГ составляет среди мужчин 39,2%, а среди женщин – 41,1% (по данным на 1993 г.), причем лечение получают только 21,6% нуждающихся в нем мужчин и 46,7% женщин. Эффективность лечения АГ все еще оставляет желать лучшего.

Течение артериальной гипертензии у женщин имеет ряд особенностей. Практически половина женщин-гипертоников имеют избыточную массу тела и диагностические критерии метаболического синдрома. Следовательно, при лечении гипертензии у женщин целесообразно отдавать предпочтение метаболически нейтральным препаратам. Кроме того, у женщин с повышенным АД чаще наблюдается тахикардия, отмечается более высокое пульсовое давление и гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Учитывая вышесказанное, становится очевидной необходимость медика-

ментозного воздействия на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у женщин с АГ [1, 3].

РААС представляет собой сложную ферментативно-гормональную систему, основными компонентами которой служат ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I, ангиотензин II и рецепторы к ангиотензину II. РААС может оказывать влияние на сердечно-сосудистую систему не только путем констрикции сосудов и задержки воды и натрия в организме, но также и вследствие трофических эффектов, а также влияния на функцию эндотелия [4].

История открытия РААС берет свое начало с 1898 г., когда R.Tigerstedt и P.Bergman обнаружили, что экстракт из гомогенизированной почки обладает прессорным эффектом. Вещество, содержащееся в почечной ткани, которое можно было извлечь оттуда глицерином, остававшееся устойчивым при 56 ^{0}C, они назвали ренином. Несколько позже в 1930 годах эксперименты H.Goldblatt с лигированием почечных артерий доказали значение ишемии почек в развитии АГ. Спустя четверть века выяснилось (Kolf, 1958; Tobian, 1959), что преобладающую роль в повышении системного АД играет не столько ишемия, сколько снижение почечного перфузионного давления, на основании чего была выдвинута теория о барорецепторном механизме, которая вскоре была подтверждена на модели нефильтрующей почки.

В 1935 г. E.Menendez и I.Page открыли ангиотензин (гипертензин, ангиотонин). В 1954 г. ученые предсказали существование ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В 1965 г. S.Perreira обнаружил в яде змеи *Bothrops jararca* смесь стабилизирующих брадикинин пептидов, и, наконец, в 1971 г. был синтезирован первый ингибитор АПФ тепротид. В 1975 г. в лабораториях компании Squibb был синтезирован первый ингибитор АПФ для перорального приема – каптоприл. В 1977 г. опубликована первая работа по применению каптоприла у гипертоников.

В дальнейшем обнаружение альтернативных путей образования ангиотензина II, наличие нежелательных эффектов, связанных с накоплением брадикинина и непереносимость некоторыми больными ингибиторов АПФ побудили ученых искать новые пути для блокирования эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Поиски привели к созданию нового класса антигипертензивных средств: блокаторов ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (АТ1). Сначала это были пептидные аналоги ангиотензина II (саралазин и др.), которые быстро разрушались пептидазами и действовали всего 5–6 мин, но уже в 1988 г. был синтезирован непептидный антагонист ангиотензиновых рецепторов – лозартан [3, 5].

В 80-е годы XX века была сформулирована концепция двухкомпонентности РААС, согласно которой выделяют циркулирующее и локальное звено РААС. Циркулирующее звено как «система быстрого реагирования» обеспечивает кратковременный контроль за состоянием сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза. Тканевое звено РААС служит системой длительного действия, обеспечивающей медленное модулирующее действие на структуру и функции органов и тканей [4, 6].

К настоящему времени разработаны препараты, способные блокировать РААС на разных уровнях: этапе образования ангиотензина I (ингибиторы ренина), ангиотензина II (ингибиторы АПФ), взаимодействия ангиотензина II со своими рецепторами (блокаторы ангиотензиновых рецепторов). Синтезированы также и ингибиторы вазоактивных пептидаз.

Ангиотензиноген под воздействием ренина превращается в ангиотензин I, который, в свою очередь, подвергается воздействию АПФ. Этот фермент образуется эндотелиальными клетками, и потому его активность наиболее высока в тех органах, где больше площадь капиллярных сетей – легкие, печень, почки [7].

В результате этого взаимодействия образуется биологически активный октапептид – ангиотензин II, который служит эффекторным звеном всей РААС и оказывает значимое влияние на функцию различных органов и систем. Основные эффекты ангиотензина II направлены на повышение АД.

В местных, тканевых, ренин-ангиотензиновых системах есть еще несколько вариантов образования ангиотензина II из ангиотензина I: под действием химазы сердца (фермента, вырабатываемого тучными клетками), катепсинов, трипсина. Более того, по результатам отдельных исследований было показано, что в миокарде человека примерно 75% ангиотензина II образуется альтернативным путем, то есть без участия АПФ [4, 8].

Из эффектов ангиотензина II можно выделить следующие: вазоконстрикция, повышение сопротивления сосудов и артериальная гипертензия, воздействие на клубочковую зону надпочечников и стимуляция образования альдостерона и, следовательно, регуляция транспорта натрия в почках.

Важным эффектом ангиотензина II служит его способность активировать пролиферацию и/или гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов,

фибробластов и кардиомиоцитов [9, 10]. Ангиотензин II может также воздействовать и на мезангиальные клетки, вызывая их сокращение и выработку ими простагландинов. Этот факт играет существенную роль в регуляции секреции ренина. Рецепторы к ангиотензину II имеются и в самом нефроне. Полагают, что ангиотензин II, связываясь с рецепторами, расположенными на базолатеральной поверхности нефроцитов, влияет на скорость транспорта хлорида натрия через клетку. Кроме того, ангиотензин II способствует активации симпатической нервной системы.

Все вышеперечисленные эффекты ангиотензин II оказывает благодаря взаимодействию со своими специфическими рецепторами. В настоящее время выделяют около 10 видов ангиотензиновых рецепторов: AT_1, AT_2, AT_3 и AT_4 и т.д. Наиболее изучены рецепторы 1-го и 2-го типов. Для них синтезированы специфические агонисты и антагонисты, известен внутриклеточный механизм передачи сигнала, изучены первичная, вторичная и третичная структуры белковой молекулы рецептора [4].

Очевидно, что ослабление эффектов ангиотензина II приводит к снижению артериального давления, понижению реабсорбции натрия и воды, торможению гипертрофии и гиперплазии клеток. И хотя в кровотоке практически весь ангиотензин II образуется под влиянием АПФ, считается установленным, что порядка 75% ангиотензина II в тканях образуется независимым от АПФ путем, то есть долгосрочные эффекты ангиотензина II остаются незаблокированными [11].

Результаты некоторых исследований свидетельствуют в пользу того, что даже максимально рекомендуемые дозы ингибиторов АПФ не могут полностью предотвратить образование ангиотензина II. Следовательно, применение блокаторов ангиотензиновых рецепторов может иметь ряд преимуществ. В частности, речь может идти об отсутствии влияния на деградацию кининов. В крови пациентов, принимающих блокаторы AT_1-рецепторов, не отмечено снижения уровня ангиотензина II и повышения уровня брадикинина, что лежит в основе такого неприятного для пациентов эффекта, как кашель. Действуя на уровне рецепторов, то есть на конечном этапе РААС-каскада, эти препараты блокируют эффекты ангиотензина, независимо от его локализации (циркуляция, ткани). Именно поэтому блокаторы AT_1-рецепторов выделяются среди современных антигипертензивных препаратов

хорошей переносимостью [12–14]. Частота побочных эффектов при их применении сравнима с плацебо [3, 15].

Привлекает метаболическая нейтральность блокаторов AT_1-рецепторов. Они не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови. В экспериментальных исследованиях блокаторы AT_1-рецепторов повышают чувствительность клеток к действию инсулина, что делает их препаратами выбора для лечения больных с метаболическим синдромом [4].

Кроме того, эти препараты способны увеличивать почечный кровоток, существенно не влияя на скорость клубочковой фильтрации и уменьшая экскрецию альбуминов с мочой у больных гипертонической болезнью и диабетической нефропатией.

Поскольку существуют нескольких типов АТ-рецепторов, блокаторы могут быть селективными и неселективными. По химической структуре непептидные блокаторы AT_1-рецепторов можно разделить на следующие основные группы: 1) бифениловые производные тетразола: лозартан, ирбесартан, кандесартан; 2) небифениловые нететразоловые соединения: эпросартан; 3) небифениловые тетразолы: телмисартан; 4) негетероциклические соединения: валсартан.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что основными клиническими эффектами действия блокаторов рецепторов ангиотензина II служат:

- гипотензивный,
- кардиопротективный (уменьшение ГЛЖ),
- нефропротективный (снижение протеинурии),
- нейрогуморальный (уменьшение проявлений застойной сердечной недостаточности).

Что касается антигипертензивного действия блокаторов AT_1-рецепторов, то оно обусловлено:

- устранением прессорного влияния ангиотензина II на сосуды;
- уменьшением реабсорбции натрия в почечных канальцах;
- регрессией патологического ремоделирования сосудистой стенки (гиперплазия и гипертрофия);
- ингибированием активности РААС в центральной нервной системе;
- снижением активности симпатоадреналовой системы.

Все вышеперечисленные механизмы приводят к снижению общего периферического сопротивления сосудов.

Крупные многоцентровые исследования у больных с мягкой и умеренной АГ показали, что монотерапия блокаторами AT_1-рецепторов обеспечивает снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. или не менее чем на 10 мм рт. ст. у 40–80% больных [3, 13, 15–17]. Антигипертензивный эффект блокаторов АТ1-рецепторов достигает максимума не ранее 4–8 недель после начала терапии. Артериальная гипотония после приема первой дозы нехарактерна для препаратов этой группы. Внезапная отмена блокаторов AT_1-рецепторов не сопровождается развитием «рикошетной» гипертонии. Длительное применение блокаторов АТ1-рецепторов у больных гипертонической болезнью вызывает обратное развитие ГЛЖ [3, 9, 15].

Одним из селективных блокаторов ангиотензиновых рецепторов выступает ирбесартан (Апровель). Апровель снижает АД, практически не влияя на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Максимальное снижение уровня АД достигается через 3–6 ч после приема препарата, гипотензивный эффект сохраняется по крайней мере в течение суток [9, 14]

Результаты рандомизированных клинических исследований – IDNT (Irbesartan diabetic nephropathy trial) и IRMA-2 (Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria) убедительно доказали, что ирбесартан обладает способностью замедлять прогресс нефропатии у больных с сахарным диабетом II типа [18, 19].

Известно, что ГЛЖ служит независимым фактором риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти у больных АГ и ишемической болезнью сердца [20–22]. В одном клиническом исследовании сравнивалась эффективность монотерапии амлодипином и ирбесартаном и влияние препаратов на массу миокарда и степень ГЛЖ. В исследование были включены 60 пациентов с мягкой и умеренной степенью АГ и ГЛЖ. Пациенты были разделены на 2 группы, одни принимали ирбесартан в дозе 150 мг в сутки, другие – амлодипин в суточной дозе 5 мг. При необходимости доза каждого препарата удваивалась. После периода титрации продолжали лечение лишь больные, ответившие на терапию (пациенты, у которых диастолическое АД в положении сидя не превышало 90 мм рт. ст.). Спустя 3 мес проводилось эхокардиографическое исследование, которое продемонстрировало снижение массы миокарда ЛЖ на 23,2% у пациентов, принимающих ирбесартан, и на 11,4% – у пациентов, находящихся в группе амлодипина ($p < 0,001$). Через 6 мес различия в массе миокарда ЛЖ у больных на монотерапии ирбесартаном и амлодипином сохранились (24,7% против 13,0%, соответственно). Таким образом, было продемонстрировано преимущество применения ирбесарта-

на, органопротективные свойства которого были более выражены, чем у блокатора кальциевых каналов амлодипина [23].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сравнивали антигипертензивный эффект ирбесартана и лозартана у пациентов с мягкой и умеренной гипертензией. Пациенты (n = 567) получали либо 100 мг лозартана либо 150 и 300 мг ирбесартана в течение 8 недель. На этапе подведения итогов исследования выяснилось, что снижение систолического и диастолического АД у пациентов, принимавших 300 мг ирбесартана, было достоверно более выраженным, нежели у пациентов, принимавших 100 мг лозартана ($p < 0,01$). Антигипертензивный эффект 150 мг ирбесартана не отличался от такового при приеме 100 мг лозартана. Стоит отметить, что в обеих исследуемых группах была продемонстрирована хорошая переносимость лечения, однако в группе пациентов, принимавших ирбесартан в дозе 300 мг, регистрировалось меньше нежелательных явлений и случаев отмены препарата [5].

Следовательно, ирбесартан (Апровель) можно отнести к эффективному, хорошо изученному и прекрасно переносимому препарату из класса антагонистов рецепторов ангиотензина II, обладающему органопротективными свойствами и улучшающему прогноз пациента с АГ.

Таким образом, накопленный к настоящему моменту опыт применения блокаторов АТ1-рецепторов, в частности ирбесартана, позволяет сделать заключение, что для препаратов этой группы характерны следующие свойства:

- высокая эффективность, сопоставимая с таковой других современных антигипертензивных препаратов;
- хорошая переносимость, низкая частота побочных эффектов, типичных для других классов антигипертензивных средств;
- возможность протективного действия на органы-мишени и связанного с этим снижения заболеваемости и смертности;
- высокая приверженность больных лечению вследствие удобного режима дозирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mosca L. The importance of identifying and reducing cardiovascular risk factors in women. Доступно на http://www.medscape.com/viewarticle/448971_2.
2. American Heart Association: 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX, American Heart Association, 2001.
3. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359 (9311): 995–1003.
4. Timmermans P.B., Wong C.M., Chiu A.T., et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. Pharmacol Rev 1993; 45(2): 205–51.
5. Kassler-Taub K., Littlejohn T., Elliott W., et al. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan in mild to moderate hypertension. Irbesartan Losartan Study Investigators. Am J Hypertens 1998; 11(4): 445–53.
6. Cazaubon C., Gougat J., Bousquet F., et al. Pharmacological characterization of SR 47436, a new nonpeptide AT1 subtype angiotensin II receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther 1993; 265(2): 826–34.
7. Folkow B. The fourth Volhard lecture: cardiovascular structural adaptation – its role in initiation and maintenance of primary hypertension. Clin Sci Mol Med 1987; 55: 3–22.
8. Thurmann P.A. Angiotensin II antagonism and the heart: valsartan in left ventricular hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 33: 33–6.
9. Malmqvist K., Kahan T., Edner M., et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. J Hypertens 2001; 19(6): 1167–76.
10. Dunn F.G., Pfeffer M.A. Left ventricular hypertrophy in hypertension. N Engl J Med 1999; 340: 1279–80.
11. Christophe B., Libon R., Cazaubon C., et al. Effects of irbesartan (SR 47436/BMS-186295) on angiotensin II induced pressor responses in the pithed rat: potential mechanisms of action. Eur J Pharmacol 1995; 281: 161–71.
12. Mimran A., Ruilope L., Kerwin L., et al. A randomized, double-blind comparisonof the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. J Hum Hypertens 1998; 12: 203–8.
13. Littlejohn T., Saini R., Kassler-Taub K., et al. Long-term safety and antihypertensive efficacy of irbesartan: pooled results of five open-label studies. Clin Exp Hypertens 1999; 21(8): 1273–95.
14. Marino M.R., Langenbacher K.M., Ford N.F., Uderman H.D. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan after single and multiple doses in healthy male subjects. Clin Pharmacol Ther 1997; 61: 207.

15. Martina B., Dieterle T., Weinbacher M., et al. Effects of losartan titrated to Losartan/Hydrochlorothiazide and amlodipine on left ventricular mass in patients with mild-to-moderate hypertension. A double-blind randomized controlled study. Cardiology 1999; 92: 110–14.
16. Stumpe K.O., Haworth D., Hoglund C., et al. Comparison of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan with atenolol for treatment of hypertension. Blood Press 1998; 7: 31–7.
17. Thurmann P.A., Kenedi P., Schmidt A., et al. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Circulation 1998; 98: 2037–42.
18. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345(12): 851–60.
19. Andersen S., Bröchner-Mortensen J., Parving H.H. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Diabetes Care 2003; 26(12): 3296–302.
20. Kannel W.B., Levy D., Cupples L.A. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insight from the Framingham study. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10: 135–140.
21. McLenachan J.M., Henderson E., Morris K.L., et al. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. New Engl J Med 1987; 317: 787–92.
22. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. New Engl J Med 1990; 322: 1561–66.
23. Gaudio C., Ferri F.M., Giovannini M., et al. Comparative effects of irbesartan versus amlodipine on left ventricular mass index in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Cardiovasc Pharmacol 2003; 42(5): 622–8.

Результаты блокады ренин-ангиотензиновой системы у мужчин и женщин

Группа канадских исследователей изучала особенности ответа мужчин и женщин на блокаду ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В исследовании приняли участие здоровые мужчины (n = 15) и женщины (n = 15) младше 30 лет, контролировавшие прием натрия и белка в течение 1 недели до начала основной части программы. В ходе 8-недельного наблюдения оценивались эффекты блокатора рецепторов ангиотензина ирбесартана (75 мг препарата в течение первых 4 недель и 150 мг – в последующие 4 недели). Каждые 2 недели анализировались изменения почечной и периферической гемодинамики, а также чувствительность к ангиотензину II (прессорный эффект) в ответ на его внутривенное введение (3 нг/кг/мин). Кроме того, исходно и через 8 недель методом real-time полимеразной цепной реакции в биоптатах кожи определялась экспрессия ангиотензиновых рецепторов 1-го типа. Исходно мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, величине экскреции натрия с мочой, количеству потребляемого белка, уровню ренина и ангиотензина II в плазме крови. Вместе с тем у женщин была меньше площадь поверхности тела, ниже вес, среднее артериальное давление (АД) (77 ± 1 в сравнении с 83 ± 2 мм рт. ст. у мужчин, $p < 0,05$) и уровень резистентности сосудов почки (отношение среднего АД к величине почечного кровотока). В результате проведенного исследования было отмечено достоверное снижение среднего АД и у мужчин, и у женщин. При этом снижение АД у женщин отмечалось уже на 2 неделе исследования (4 неделе у мужчин). К концу исследования уровень среднего АД в группах сравнения уже не различался (65 ± 1 у женщин и 67 ± 2 у мужчин). Блокада рецепторов с помощью ирбесартана приводила к увеличению концентрации в плазме крови ренина и ангиотензина II и у мужчин, и у женщин. У женщин это увеличение на 4 и 6 неделе исследования было достоверно большим, чем у мужчин. Было обнаружено, что чувствительность к ангиотензину II у женщин снижалась также более значительно – на 2 и 4 неделе применения ирбесартана (75 мг в сутки) повышение среднего АД в ответ на введение ангиотензина II у женщин уже не происходило. У мужчин достичь полной потери чувствительности к ангиотензину II не удалось. Указанная тенденция у женщин и мужчин сохранилась до конца исследования – при введении 3 нг/кг/мин ангиотензина II на 8 неделе исследования увеличение среднего АД составило 1 ± 2 и 12 ± ± 1 мм рт. ст. у женщин и мужчин, соответственно ($p < 0,05$). Экспрессия рецепторов ангиотензина II исходно у мужчин и женщин не различалась. К 8 неделе исследования число экспрессированных рецепторов у мужчин не изменилось, тогда как у женщин снизилось почти втрое ($p = 0,04$). На основании полученных результатов авторы исследования сделали заключение о том, что мужчины, возможно, нуждаются в больших дозах блокатора ангиотензиновых рецепторов, чем женщины. Кроме того, снижение АД не может быть использовано в качестве суррогатного маркера адекватной блокады РАС, в том числе и на уровне сосудов почек.

Источник: *J Am Soc Nephrol 2006; 17(9): 2554–60. Gender differences in the renal response to renin-angiotensin system blockade. Miller J.A., Cherney D.Z., Duncan J.A., Lai V., Burns K.D., Kennedy C.R., Zimpelmann J., Gao W., Cattran D.C., Scholey J.W.*
Toronto General Hospital, 8N-846, 585 University Avenue, Toronto, Ontario

КОМПЛАЕНС ПРИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

РЕЗЮМЕ

Высокая эффективность постоянного приема статинов доказана не только при гиперлипидемиях, но и при различных формах ишемической болезни сердца, а также у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. В свою очередь, низкая приверженность к лечению с применением этой группы препаратов значительно ограничивает их эффективность. Знание факторов, связанных с низкой комплаентностью, позволяет прогнозировать степень приверженности пациентов к лечению и планировать тактику мониторирования лечения и обучения пациентов. Кроме того, выбор эффективного статина, такого как аторвастатин, способствует более быстрому достижению целевых уровней липидов, обеспечивая хороший уровень комплаетности.

Ключевые слова: статины, комплаентность, факторы риска, эффективность терапии.

ABSTRACT

High effectiveness of statins is proved not only in therapy of dyslipidemia, but in treatment of different types of ischemic heart disease and in therapy of patients with high cardiovascular risk. In its part, the adherence to the statin therapy is low. This fact make effectiveness of therapy becomes low too. The knowledge of factors of low compliance allows forecasting the rate of patient's adherence to the therapy, planning of treatment and education of patient. Besides, it's very important to select effective statin, such as atorvastatin, to promote more rapid achievement of target lipid levels. This provides high rate of compliance.

Key words: *statins, compliance, risk factors, effectiveness of therapy.*

Н.Ш.Загидуллин, Ш.З.Загидуллин

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Загидуллин Шамиль Зарифуллович, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии БГМУ*

Адрес: *450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3*

Несколько крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировали высокую эффективность статинотерапии у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1–3], включая лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [4], наличием фибрилляции предсердий и желудочков [5]. Несмотря на растущее понимание со стороны врачей и части пациентов, страдающих от сердечно-сосудистого заболевания, необходимости приема статинов, уровень их назначения остается еще недостаточно высоким. С другой стороны, «правильное» назначение терапии ингибиторами фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA (ГМГ-KoA)-редуктазы зачастую не дает ожидаемого эффекта в связи с низкой комплаентностью (приверженностью к лечению) пациентов. В частности, в различных международных исследованиях высокий уровень комплаенса к приему статинов, определенный как прием более 80% дозы назначенного препарата, при длительном наблюдении колебался от 6 до 80%. В исследовании I.Abraha и соавт. высокий уровень комплаенса в течение 4,5 лет наблюдения был характерен для 13% пациентов притом, что в половине случаев препараты в виде рецептов выписывались регулярно [6].

В Российской Федерации отношение населения к длительному приему лекарственных препаратов, вероятно, отличается от такового у жителей европейских стран, что указывает на необходимость анализа региональных психо-социальных и экономических особенностей феномена комплаентности. Выявление факторов, определяющих отношение пациентов к проводимому лечению, позволить прогнозировать их комплаентность в отношении приема статинов, что может послужить основой для дифференцированного подхода к лечению пациента и мониторингу течения его заболевания.

Факторы, влияющие на комплаентность больных

В настоящее время, по данным нескольких крупных международных РКИ по изучению комплаентности к статинотерапии, выделяют следую-

щие социально-психологические и гендерные факторы, способствующие и не способствующие приверженности пациентов к лечению (*см. табл.*). По нашим наблюдениям, бóльшая часть данных факторов интуитивно адекватно оцениваются врачами, которые проводят соответствующую корректировку тактики отношений с этими пациентами.

По данным других авторов, неженатый статус, чувство депрессии или тоски, отсутствие страховки и небелый цвет кожи (в США), курение также сочетаются с плохим комплаенсом [7]. С другой стороны, на хороший комплаенс к статинам в отдельных исследованиях указывали возраст более 65 лет, белый цвет кожи, семейный статус, ожирение, недавнее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и т.п. [8]. В исследовании M.Yilmaz и соавт. [9] было также показано, что достаточная информация при первичном назначении статина, начало приема в стационаре, регулировка дозировок во время мониторинга и минимальное количество назначенных препаратов увеличивают комплаентность пациентов. Для населения Российской Федерации, безусловно, одним из самых важных факторов комплаентности является цена препарата, негативность которого, однако, зачастую, бывает переоценена врачами. Следует отметить, что у пациентов, впервые начинающих лечение, комплаенс всегда ниже, чем у тех, кто уже его продолжает. Смена ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в процессе лечения также негативно сказывается на приверженности к лечению. Например, в одном из РКИ комплаентность пациентов, которым меняли статин в процессе лечения, оказалась ниже на 19%, чем при лечении постоянным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы [10].

Снижение комплаенса к статинотерапии ведет к увеличению сердечно-сосудистых событий

В нескольких РКИ было показано, что снижение приверженности к лечению ингибиторами ГМГ КоА-редуктазы сопровождается увеличением показателя смертности и частоты наступления конечных точек, вплоть до уровня, сопоставимого с эффектом плацебо. В частности, в исследование D.Blackborn и соавт. [11, 12] был включен 1 221 пациент в возрасте от 30 до 70 лет, начавшие лечение статинами в течение одного года после кардиоваскулярного события – инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта, чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), аортокоронарного шунтирования (АКШ). При этом пациенты, принимающие более 80% назначенных таблеток ингибиторов КоА-редуктазы, считались обладающими высокой приверженностью к лечению, менее 60 – низкой, а в диапазоне 60–80% – вообще не учитывались при статистической обработке. Первичная конечная точка включала в себя инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, ЧТКА, АКШ и смертельные исходы. Несмотря на то, что первичная конечная точка в группах через пять лет достоверно не различалась, у пациентов в группе с высокой привер-

Таблица

Основные факторы, обуславливающие низкую и высокую приверженность к лечению

Плохая приверженность	Хорошая приверженность
• Женский пол • Возраст менее 45 лет • Возраст старше 75 лет • Низкий социально-экономический статус • Многократный прием препарата в течение суток • Различные режимы назначения препаратов • Первичная профилактика, асимптоматичность заболевания, ощущение «хорошего» здоровья • Отсутствие знаний о заболевании, потребности в лечении и побочные эффекты • Некоторые сопутствующие заболевания, такие как деменция, депрессия, развитие инфаркта миокарда после начала приема статинов	• Хороший комплаенс на прием препаратов в прошлом • Ощущение «плохого» здоровья • Хорошие отношения с врачом, понимание потребности в лечении • Определенные сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, гипертензия, острые нарушения мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца (ИБС)

женностью к лечению риск развития инфаркта миокарда оказался почти наполовину меньше, чем в группе с низкой приверженностью (отношение рисков 0,45; $p = 0,047$). У пациентов в возрасте моложе 65 лет данное соотношение оказалось еще более значимым (отношение рисков 0,14; $p = 0,06$), и в данной популяции уже не только число инфарктов миокарда, но и количество эпизодов нестабильной стенокардии было достоверно меньше (отношение рисков 0,37; $p = 0,06$). Кроме того, исследование показало, что число пациентов, приверженных к лечению, через год снизилось на 60% и через пять лет – на 49%, причем основное снижение комплаенса пришлось на период первых двух лет лечения – со 100 до 54%.

В другом исследовании только 7% пациентов, перенесших инфаркт миокарда, принимали статин в течение пяти лет. При этом больные, регулярно принимающие статин (прием не менее 80% таблеток), показали меньший риск развития инфаркта миокарда в сравнении с пациентами, отличающимися низкой комплаентностью ($p < 0,05$). Более того, у пациентов последней группы не удалось достичь значительного снижения частоты наступления первичной конечной точки (летальности от инфаркта миокарда) [14].

Хорошим предиктором приверженности к лечению является баланс между заботой о своем здоровье и опасениями побочных эффектов препарата. Это ощущение относительной пользы и риска лечения объясняет, почему комплаенс долгосрочной терапии при бессимптомных заболеваниях и состояниях, таких как дислипидемия, может быть низким. При отсутствии клинических признаков дислипидемии пациенты могут не ощущать эффективность терапии, проявляя при этом и меньшую приверженность к лечению. С другой стороны, пациенты с симптомами ИБС, например, после недавнего острого коронарного события имеют большую приверженность к лечению статинами, чем пациенты при первичной профилактике, возможно, именно из-за больших опасений за свое здоровье, испытывая готовность к проведению терапии. Более того, больные с дополнительными факторами риска ИБС и высоким кардиоваскулярным риском, например, при наличии сахарного диабета или артериальной гипертензии, демонстрируют более высокие уровни комплаенса в отношении липидоснижающей терапии, возможно, из-за того, что они больше опасаются увеличения риска осложнений ИБС. Кроме того, при достижении целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина недостаточно информированные пациенты могут решить, что они уже «вылечились», и прекратить лечение. В данном случае на решение больного продолжать прием статинов, помимо агитации врачей, будут, безусловно, влиять такие факторы, как мнение родственников и знакомых, пропаганда здорового образа жизни или, наоборот, прекращение приема – описание «вреда» лекарственной терапии средствами масс-медиа (Интернет, телевидение, радио).

Как улучшить комплаенс?

Как показывают результаты РКИ, в достижении высоких уровней комплаентности, по крайней мере, в Западной Европе и США, нет ничего невозможного. В частности, в исследовании Heart Protection Study 82% пациентов, принимающих симвастатин в дозе 40 мг, были привержены к лечению через 5 лет с комплаенсом до 80%. В исследованиях WOSCOPS [15] и 4S [1] комплаентность больных к приему ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы была равна, соответственно, 93 и 99%. Данные из Восточной Европы, как и ожидалось, оказались менее оптимистичными. Например, в небольшом украинском исследовании приверженность к липидоснижающей терапии пациентов, наблюдавшихся по поводу острого коронарного синдрома, уже через 6 мес снизилась до 43% [16].

В настоящее время существует достаточное количество способов повышения комплаентности препаратов, такие как «липидные» школы, которые успешно существуют во многих городах нашей страны. В целом все меры можно охарактеризовать как:

– ориентированные на пациента:

- простые режимы назначения препаратов;
- повышение информированности пациента; относительно собственного заболевания, важности постоянного приема препаратов;
- поддержка семьи, друзей;

– ориентированные на врача:

- хорошая коммуникация и постоянный контакт;
- напоминания;
- поддержка комплаентности;

– системные:

- специально обученный младший медицинский персонал;
- «липидные» школы.

Обучение пациентов

Так как ощущение достижения целевого уровня липидов и риска приема препаратов может из-

менить «баланс» комплаенса, то постоянное обучение и поддержка специалистов необходимы для поддержания приверженности к лечению. Несмотря на наличие популярной информации о лечении сердечно-сосудистых заболеваний, намного более эффективным является образование, проводимое профессиональными медицинскими работниками (врачами и средним медицинским персоналом). Обсуждение вопросов о последствиях дислипидемии, причинах развития атеросклероза и необходимости контроля липидов крови улучшает понимание потребности в лечении. Например, в одном из исследований медицинские кураторы, осуществляющие контроль эффективности лечения по почте, смогли повысить комплаентность к приему статинов с 62 до 81% [18]. В обучении необходимо использовать как можно меньше медицинских или технических терминов и особое внимание следует обратить на необходимость длительного приема препаратов, даже несмотря на то, что целевой уровень липидов крови будет достигнут. Так как пациенты почти сразу забывают половину рекомендаций специалиста, то необходимо поддерживать информационную нагрузку письменными инструкциями. Материалы в виде видеофильмов или буклетов также способны обеспечить необходимый уровень отношения больного к приему назначенных препаратов.

Контроль лечения

В клинической практике сложно оценить некомплаентность пациентов, и поэтому необходим регулярный мониторинг приема статинов. Созданы даже специальные автоматические дозаторы, которые могут подсчитать комплаенс больных по количеству принимаемых таблеток [19]. Одно только знание больным факта мониторирования процесса лечения врачом или средним медицинским персоналом уже увеличивает приверженность его к лечению. В процессе проведения мониторинга можно использовать как регулярные визиты пациентов, так и телефонные звонки, письменные, электронные напоминания и другие формы. Например, еженедельный телефонный контакт в течение 12 мес увеличил приверженность больных к регулярному лечению в течение 2 лет [20]. Удовлетворенность пациентов качеством взаимоотношений с врачом и консультациями способна также повлиять на комплаенс. В связи с тем, что со временем приверженность к лечению снижается, усиление образовательных посылов важно для мотивации пациентов к приему препаратов в процессе терапии.

Выбор корректной терапии

Пациенты, у которых не удается достичь целевых уровней при проведении липидснижающей терапии, могут легко разочароваться, а потом и вовсе отказаться от лечения. Как уже было указано ранее, сложный режим дозирования также может снизить комплаенс. Вот почему, назначая хорошо переносимый, эффективный агент, легче достигнуть хорошей приверженности к лечению. Поэтому максимальный комплаенс был достигнут с теми лекарственными средствами, которые позиционируются как препараты первой линии в снижении уровня ЛПНП. В настоящее время используемые статины значительно различаются в своей способности к снижению уровней липидов крови. В прямых сравнительных исследованиях было отмечено снижение ЛПНП на 17–23% для флювастатина (20–40 мг/сут), 29–48 – ловастатина (20–0 мг/сут), 28–48 – симвастатина (10–80 мг/сут), 20–30 – правастатина (10–40 мг/сут) и 46–55% для розувастатина (10–40 мг/сут). Кроме того, одним из самых эффективных и широко применяемых статинов на сегодняшний день является аторвастатин (Аторис, KPKA, Словения), который снижает уровень ЛПНП на 37–51% в дозировке 10–80 мг/сут [21] и считается оптимальным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы по соотношению «цена/качество».

ВЫВОДЫ

Таким образом, низкий комплаенс значительно снижает эффективность терапии статинами, вплоть до уровня, сопоставимого с эффектом плацебо. Существуют некоторые социально-экономические и гендерные факторы, способствующие (некоторые сопутствующие заболевания, хорошие взимоотношения с врачем и т.п.) и не способствующие (женский пол, возраст младше 45 и старше 75 лет и т.п.) комплаентности пациентов в отношении статинов. Знание данных предпосылок является полезным в плане оказания внимания «некомплаентным» больным, планирования мер по улучшению комплаентности, таких как мониторинг лечения, обучение пациентов, регулярные напоминания. Кроме того, для получения лучшей приверженности к лечению необходимо назначение высокоэффективных статинов, с помощью которых можно легко достичь установленных целей, например, снижение ЛПНП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scandinavian Simvasthathin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary disease: the Scandinavian Simvasthatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1349–57.
2. The CARE Study Group. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Eng J Med 1996; 335: 1001–9.
3. The LIPID Study Group. Long term effectiveness and safety of pravastatine in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. Lancet 2002; 359: 1379–87.
4. Downs J.R., 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: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279: 1615–22.
5. Tamargo J., Caballero R., Gomez R., et al. Lipid-lowering therapy with statins, a new approach to antiarrhythmic therapy. Pharmacology Therapeutics 2007; 114: 107–26.
6. Abraha I., Montedori A., Stracci F., et al. Statin compliance in the Umbrian population. Eur J Pharmacol 2003; 59: 659–61.
7. Mann D.M., Allegrante J.P., Natarajan S., et al. Predictors of adherence to statins for primary prevention. Cardiovasc Drugs Ther 2007; 21: 311–6.
8. Kaplan R.C., Bhalodkar N.C., Brown E.J., et al. Race, ethnicity, and sociocultural characteristics predict non-compliance with lipid-lowering medications. Prev Med 2004; 39(6): 1249–55.
9. Yilmaz M.B., Biyikoglu S.F., Guray Y., et al. Level of awareness of on-treatment patients about prescribed statins. Am J Manag Care 2005; 11: 670–4.
10. Thiebaud P., Patel B.V., Pharm D., et al. The effect of switching on compliance and persistance: the case of statin treatment. Am J Manag Care 2005; 11: 670–4.
11. Blackburn D.F., Pharm D., Dobson R., et al. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. Pharmacotherapy 2005; 25(8): 1035–43.
12. Blackburn D.F., Dobson R.T., Blackburn J.L., et al. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. Can J Cardiol 2005; 21(6): 485–8.
13. Benner J.S., Glynn R.J., Mogun H., et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. JAMA 2002; 288: 455–61.
14. Wei L., Wang J., Thompson P., et al. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. Heart 2002; 88: 229–33.
15. Gotto A.M., Grundy S.M. Lowering LDL cholesterol. Circulation 1999; 99: 4.
16. Водяницкая Н.А., Абдуева Ф.М., Гудилин Т.Е., Дановская Е.В. Полугодовая приверженность к лечению больных, перенесших острый коронарный синдром без элевации сегмента ST. Доступно на: http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2007/2/vodyanitskaya.htm
17. Riesen W.F., Darioli R., Noll G. Lipid-lowering therapy strategies for improvning comliance. Curr Med Res Opin 2004; 20(2): 165–79.
18. Márquez Contreras E., Casado Martínez J.J., López de Andrés M., et al. Therapeutic compliance in dyslipidemias. A trial of the efficacy of health education. Aten Primaria 1998; 22(2): 79–84.
19. Schwed A., Fallab C.I., Burnier M., et al. Electronic momnitoring of compliance to lipidlowering therapy to clinical practice. J Clin Pharmacol 1999; 39: 402–9.
20. Faulkner M.A., Wadibia E.C., Lucas B.D., Hilleman D.E. Impact of pharmacy counseling on compliance and effectiveness of combination lipid-lowering therapy in patients undergoing coronary artery revascularization: a randomized, controlled trial. Pharmacotherapy 2000; 20: 410–6.
21. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., et al. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152–60.

КЛИНИКА И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ БРЕДА РЕВНОСТИ У ЖЕНЩИН ПРИ РАССТРОЙСТВАХ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

РЕЗЮМЕ

Изучены 50 больных (28% женщины) с бредом ревности, развившимся в рамках шизофрении, шизоаффективного расстройства или паранойи. В 58% наблюдений возникновению бреда ревности шизофренического спектра предшествовали факторы биологического и социально-психологического порядка, которые можно расценивать как провоцирующие или патопластические. Выявлены паранойяльный и параноидный варианты бреда ревности, описаны их клинические особенности. Течение бреда ревности при расстройствах шизофренического спектра чаще носило приступообразный, реже – непрерывный характер. Определена группа факторов риска гетероагрессивных действий при бреде ревности шизофренического спектра.

Ключевые слова: женщины, бред ревности, шизофрения.

ABSTRACT

We observed 50 patients (women 26%) with jealousy delirium, full-fledged on the ground of schizophrenia, schizo-affective disorder or paranoia. About 58% of patients there had different biologic and socio-psychologic risk factors of jealousy delirium in patients with schizophrenic disorders. These factors may be estimated as provocative. We detected paranoiac and paranoid types of jealousy disorder and described their clinical features. The clinical course of jealousy disorder was paroxysmal or, rarely, permanent. The group of risk factors of heteroaggressive actions in jealousy delirium in patients with schizophrenic disorders was estimated.

Key words: women, jealousy delirium, schizophrenia.

В.Б.Миникаев

Российский государственный медицинский университет, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Миникаев Владимир Борисович, *к.м.н., доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии Российского государственного медицинского университета*

Адрес: *117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1*

Психопатология, варианты течения и факторы социальной опасности бреда ревности, встречающиеся в общепсихиатрической практике, представляют собой один из сложных и дискуссионных вопросов клинической психиатрии. Необходимость продолжения изучения этой темы не вызывает сомнений, так как бред ревности относится к наиболее типичным вариантам бреда при расстройствах шизофренического круга [1–3]. Особый интерес в этом отношении представляют клинические особенности бреда ревности у женщин, страдающих шизофренией. Некоторые авторы [1, 4–7] отмечали различия бреда ревности при шизофрении у мужчин и женщин. Так, у женщин выявлялась меньшая психопатизация личности до заболевания, отмечалось преобладание тревожно-мнительных и истерических черт, были характерны большая выраженность депрессивных переживаний, сопутствующих идеям ревности, отсутствие активного бредового поведения в виде слежки, проверки, лучшие результаты лечения, связанные с ориентацией женщин на сохранение семьи.

Большая часть исследований бреда ревности основана на описании данного состояния у мужчин, а публикации, посвященные изучению феноменологии патологической ревности у женщин, основаны, главным образом, на материалах судебно-психиатрической практики [6, 8–9]. Работ, специально посвященных изучению именно социальной опасности женщин с бредом ревности при расстройствах шизофренического круга, не совершивших правонарушений, найти не удалось.

Обследованы 50 пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра, в клинической картине которых существенное место занимал бред ревности. Все эти пациенты находились на стационарном лечении в Московской клинической психиатрической больнице № 1 им. Н.А.Алексеева, а также в Дагестанской республиканской психиатрической больнице (г. Махачкала). Изученная выборка сформирована на ос-

нове наличия на момент обследования клинических признаков расстройств шизофренического спектра, сопровождающихся бредом ревности. В исследование не включались больные с бредом ревности, протекающим на фоне органического поражения головного мозга или функциональных психозов позднего возраста.

В соответствии с МКБ 10, из 50 больных с бредом ревности при расстройствах шизофренического спектра у 66% диагностирована параноидная шизофрения с эпизодическим (52%) или непрерывным (14%) течением; 22 – шизоаффективное расстройство депрессивного типа, у 12% – паранойя. Среди больных с бредом ревности шизофренического круга были обследованы 36 мужчин и 14 женщин в возрасте от 28 до 67 лет. Все больные на момент манифестации состояли в браке. Давность возникновения бреда ревности к началу исследования варьировала от 1,5 до 7 лет. Родственники больных отличались ревнивым характером в 36% наблюдений. Вместе с тем случаев пребывания родственников на лечении в психиатрических стационарах в связи с патологическими идеями ревности не выявлено.

Спектр факторов, провоцирующих развитие бреда ревности у больных с расстройствами шизофренического спектра, может быть достаточно широким. Так, еще в начале XX века ряд ведущих отечественных и зарубежных психиатров [10–13] указывали на то, что возникновение бреда ревности может быть связано с разного рода интоксикациями, инфекционными заболеваниями, конституциональной предрасположенностью, соматическими и органическими факторами, наличием сексуальной патологии. В рамках данного исследования установлено, что в числе факторов риска могут выступать преморбидные особенности личности, такие как эпилептоидные (43%), паранойяльные (21%), шизоидные (14%) и истерические (21%) черты характера, тревожно-мнительные и гармоничные качества. Склонность к ревности до болезни имелась у 29% больных. В числе социально-психологических факторов, вероятно, способствующих возникновению бреда ревности у женщин, чаще других выявлялась дисгармония супружеских отношений. Психологическая и сексуальная несовместимость отмечалась у 50 и 36% женщин, соответственно, провоцирующее поведение партнера было зарегистрировано в 43% случаев. Такие факторы, как материальное неблагополучие семьи, неудовлетворенность супруга низким социальным или профессиональным статусом больной ни в одном случае выявлены не были. Гинекологические заболевания (аборты, гинекологические операции, осложнения беременности и родов) как биологический фактор предшествовали возникновению бреда ревности более чем у трети больных (36%).

У женщин паранойяльный бред ревности выявлен в 36%, а параноидный – в 64% наблюдений. Паранойяльный бред ревности у женщин имел место на паранойяльном этапе параноидной шизофрении. Паранойяльный бред характеризуется образованием относительно правдоподобного, лишенного явных нелепостей систематизированного эмоционально насыщенного бреда. При этом варианте бреда не бывает галлюцинаторных расстройств (ни истинных, ни псевдогаллюцинаций). Из общего числа женщин с паранойяльным бредом у 40% он формировался постепенно, в течение нескольких лет, на основе сверхценных идей ревности, имела место психологически обоснованная связь идей супружеской неверности с чувством женской непривлекательности, неполноценности. Эту группу больных отличали относительная правдоподобность ревнивых высказываний и большая яркость депрессивных расстройств. Пациентки считали себя неудачницами, несчастными, обузой для мужа, «*недостойными называться женщиной, женой, матерью*». Длительное время такие больные в своем поведении оставались относительно упорядоченными и не попадали в поле зрения психиатров, а близкое окружение воспринимало происходящее как «*житейские неурядицы, типичные для каждой семьи*».

Паранойяльный бред ревности, возникающий по типу «озарения» – 60% наблюдений – был в меньшей степени систематизирован, аргументация ревнивых переживаний ограничивалась толкованием поведения мужа или «*соперницы*», почти не наблюдалось ретроспективной проекции ревнивых переживаний. Детективное поведение было или простым (слежка, проверка белья, записных книжек), или совсем отсутствовало. Не отмечалось изощренных, вычурных методов проверки ревнивых подозрений, часто встречающихся у мужчин. В поведении женщин, страдающих паранойяльным бредом ревности, преобладали попытки «*удержать ускользающую верность*», для этого они старались везде «*сопровождать*» мужа, своих знакомых просили «*информировать обо всех подозрительных женщинах*» в его окружении. Ревнивые переживания при паранойяльном бреде ревности были аффективно окрашены. Снижение настроения у таких больных особо ярко было выражено в период манифестации, в дальнейшем они стано-

вились раздражительными, устраивали ссоры и скандалы с мужем. С течением времени эмоциональная окраска идей супружеской неверности блекла. К мнимым изменам мужа относились все более безразлично.

Параноидный бред включает в себя бредовые идеи и галлюцинации. Из общего числа больных с параноидным бредом ревности внезапно, по типу «озарения», параноидная ревность возникла в 56% наблюдений. У 22% больных он развился в результате преобразования паранойяльного бреда ревности. Еще у 22% обследованных параноидный бред ревности развился в результате преобразования бреда преследования. Следует отметить, что идеи ревности при параноидном варианте не систематизированы, они непоследовательны, нелепы и абсурдны. Больные субъективно трактовали высказывания мужа или его «*омерзительное молчание*», а также «*плутовские ухмылки*». Женщины воспринимали мнимую измену как слабость перед «*коварными соблазнительницами*» и отсутствие сил для «*подавления своих низменных инстинктов*». Иногда они включали в свои бредовые переживания детей, считая, что муж из-за общения с мнимой любовницей не уделяет должного внимания детям, тратит деньги не на них, а на «*своих проституток*». В 21% больные были убеждены, что у мужа есть «*дети на стороне*», которых он любит больше, чем рожденных в браке.

Расширение картины бреда ревности у женщин происходило, в основном, за счет присоединения к бреду ревности бреда иного содержания. Чаще всего присоединялись идеи отношения («*я некрасива, а потому нежеланна*», «*все смеются над обманутой женой*»), преследования и порчи (со стороны мужа или соперницы), бредом самообвинения, самоуничижения.

У женщин с параноидным бредом ревности в 21% наблюдений встречались только слуховые псевдогаллюцинации. Они «*слышали издевательское подсмеивание*» или «*беспощадные звуки скрипящей кровати*», сигнализировавшие о происходящей измене. Синдром психического автоматизма был связан с бредом ревности и объяснялся «*воздействием мужа*» или «*соперницы*».

В клинической картине более ярко проявлялись депрессивные переживания, связанные с боязнью быть покинутыми и тревогой за судьбу семьи и участь детей. Женщины не становились инициаторами конфликтных ситуаций. Агрессивность у женщин с параноидным бредом ревности отличалась от таковой у мужчин. Последние проявляли ее по отношению к женам, с применением физической силы, а женщины – по отношению к мнимым соперницам, с преобладанием эмоционального и морального террора.

В своем сексуальном поведении больные не проявляли садистических тенденций, напротив, считая, что причиной измены мужа было отсутствие ласки с их стороны, они старались отдать ему всю «*запоздалую нежность*». Повышенное сексуальное влечение у женщин отмечено в 35% наблюдений. Больные указывали на тот факт, что, «*несмотря на наглядное моральное разложение мужа*», они были для них «*отталкивающе привлекательны*».

Поведение у женщин с параноидным бредом ревности не соответствовало содержанию бреда. У них не было сомнений в том, что партнер по браку изменяет с другой женщиной. Они не предпринимали никаких проверок и слежек, для подтверждения факта неверности, отвергали любой логический довод о несправедливости обвинений в адрес супруга. По мере развития параноидной структуры бреда ревности тускнела и его эмоциональная окраска.

Динамика бреда ревности у женщин при расстройствах шизофренического спектра чаще носила приступообразный характер (66%), реже – непрерывный (34%). Выделены два варианта приступообразного течения бреда ревности: приступообразно-прогредиентный (54% наблюдений) с усугублением симптоматики от приступа к приступу и приступообразный без прогредиентных тенденций (12%). Приступообразно-прогредиентная динамика бреда ревности была присуща больным параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения и нарастающим дефектом, а также шизоаффективным расстройством депрессивного типа. Она выражалась в утяжелении и усложнении параноидного бреда ревности и сопутствующих ему расстройств от приступа к приступу, в увеличении частоты и продолжительности приступов. При первых приступах бреда ревности больным были свойственны менее глубокая охваченность бредовыми переживаниями и их незавершенность. В последующих приступах параноидный бред приобретал завершенный характер. Усиление аффективной насыщенности бреда ревности сопровождалось углублением расстройств поведения, учащением и утяжелением агрессивных побуждений и действий. При новых приступах часто присоединялись бред преследования, отношения, воздействия и психические автоматизмы, которые по своему содержанию были тесно связаны с бредом ревности. У больных параноидной шизофре-

нией в ремиссиях так же, как и в ходе повторных приступов, выявлялись прогредиентные тенденции в виде укорочения новых ремиссий, сохранения в период ремиссий частично редуцированных галлюцинаторно-параноидных расстройств.

Приступообразная динамика бреда ревности без прогредиентных тенденций была свойственна больным, страдающим параноидной шизофренией с эпизодическим ремитирующим типом течения. Параноидный бред ревности в каждом последующем приступе мало отличался от бреда во время предыдущих приступов. В межприступных периодах патологические идеи ревности отсутствовали, однако полная ремиссия (интермиссия) не наступала. У больных сохранялись подозрительность и тревожность.

Выделены два варианта непрерывного течения: непрерывно-прогредиентное течение (20% наблюдений) и непрерывное течение с последующим замещением бреда ревности бредом иного содержания. Непрерывно-прогредиентная динамика бреда ревности была типична для паранойи и параноидной шизофрении с непрерывным течением. Она характеризовалась постоянным существованием паранойяльного, реже параноидного бреда на протяжении от 2 до 7 лет, с устойчивой тенденцией к его утяжелению и расширению. При этом варианте динамики бреда ревности общие закономерности развития хронического бреда проявлялись наиболее отчетливо и полно. Ретроспективно прослеживалась последовательная смена этапов развития патологической ревности в направлении от овладевающих представлений к сверхценным идеям ревности и далее к паранойяльному, а у больных шизофренией – и к параноидному бреду.

Непрерывное течение бреда ревности с последующим его замещением бредом иного содержания было свойственно только больным параноидной шизофренией с непрерывным типом течения. При этом варианте после многолетнего существования паранойяльных, а в дальнейшем параноидных идей ревности последние замещались бредом преследования. Содержание новых бредовых идей (например, бреда отношения, воздействия, порчи, преследования) никак не было связано с предшествовавшим бредом ревности. Галлюцинаторно-бредовые расстройства носили стертый перманентный характер. Со временем на первый план выступали негативные изменения личности.

Основным показателем социальной опасности больных, как женщин, так и мужчин, являлись совершаемые ими агрессивные действия по отношению к окружающим. Необходимо отметить, что исследование проведено с участием пациентов, не проходивших судебно-психиатрическую экспертизу. Имевшие место социально опасные действия являлись причиной и непосредственным показанием для недобровольной госпитализации в психиатрические стационары, на основании статьи 29 «Закона о психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». Большинство партнеров по браку больных с бредом ревности при расстройствах шизофренического спектра не считали их действия проявлением болезни.

Выявлены следующие статистически достоверные факторы риска агрессивных действий у больных с бредом ревности при расстройствах шизофренического спектра: преморбидные эпилептоидные качества личности, трудности общения с лицами противоположного пола, семейные конфликты на почве психологической несовместимости и материального неблагополучия, провоцирующее поведение партнера по браку, наличие коморбидных галлюцинаторно-параноидных расстройств, сопутствующий бреду дисфорический (злобно-раздражительный) аффект, знание персонифицированного «любовника», сексуальное садистическое поведение, детективное поведение.

Относительно благоприятными факторами, снижающими риск совершения агрессивных действий при бреде ревности шизофренического спектра, оказались отсутствие признаков расширения фабулы бреда ревности за счет присоединения бредовых идей иного содержания, сопутствующий депрессивный, а не дисфорический аффект, отсутствие детективного поведения и персонифицированного «любовника».

Общая оценка результатов психофармакотерапии к моменту выписки больных привела к выводу об относительно невысокой эффективности госпитальной терапии бреда ревности при расстройствах шизофренического спектра. В большинстве наблюдений применялись нейролептики с антипсихотическим действием, в ряде случаев – в комбинации с антидепрессантами. По имеющимся данным, самым резистентным в терапевтическом отношении был паранойяльный бред ревности. Относительно высокая эффективность терапии отмечалась у больных с параноидным бредом ревности при расстройствах шизофренического спектра. Также в стационаре проводилась психокоррекционная работа. Наиболее эффективные результаты терапии зафиксированы в группе женщин, и они были связаны, по общему убеждению, с

психологической ориентацией на сохранение семьи.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена необходимость введения принципа дифференцированного (с учетом пола больного) изучения клинико-динамической картины бреда ревности, а также закономерностей его формирования и выявления провоцирующих агрессивность факторов риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Терентьев Е.И. Бред ревности. М.: Медицина, 1991; 271.
2. Гущина С.А. Личностные и клинические особенности у больных шизофренией с бредом ревности (судебно-психиатрический аспект). Проблемы судебно-психиатрической профилактики. М., 1994; 185–91.
3. Soyka M. Prevalence of delusional jealousy in schizophrenia. Psychopathology 1995; 28(2): 118–20.
4. Суворова Н.К. Роль преморбидных особенностей личности и психогений в возникновении бреда ревности по материалам статистической обработки. В кн.: Математические методы в психиатрической клинике. М., 1970; 67–71.
5. Дектярев Б.Н. К клинике и психопатологии болезненной ревности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Фрунзе, 1972; 28.
6. Козлова А.М. Клиника и судебно-психиатрическое значение бреда ревности у женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1984; 26.
7. Pauleiknoff B. Der Eifersuchtswahn. Fortschr Neurol Psychiat 1967; 35(10): 516–26.
8. Казаков В.С. О шизофрении с бредом ревности и повторными опасными действиями. Практика судебно-психиатрической экспертизы. М., 1972; 17–22.
9. Котов В.П. Клинико-социальная характеристика больных, совершивших общественно опасные действия по мотивам патологической ревности. В кн.: Теоретические и организационные вопросы судебной психиатрии. М., 1976; 31–40.
10. Сербский В.П. Руководство по изучению душевных болезней. М., 1900; 365.
11. Бехтерев В.М. О навязчивой ревности. Русский врач 1908; 34: 19–21.
12. Kleist K. Die Involutionsparanoia. Allg Ztschr Psychiat 1913; 70(1): 1–135
13. Schüller A. Eifersuchtswahn bei frauen. Lahrbücher Psychiatrie 1902; 19–20(2–3): 1040–1.

Существуют доказательства различий в эпидемиологии и клинической манифестации депрессивных расстройств у мужчин и женщин. Однако только небольшое число исследований было адресовано изучению гендерных различий эффективности терапии с применением антидепрессантов. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности антидепрессантов сертралина и импрамина у мужчин и женщин с немеланхолической депрессией. В многоцентровое, рандомизированное, открытое, в параллельных группах сравнительное исследование было включено 239 пациентов с немеланхолической большой депрессией или дистимией[1] и исходной оценкой выраженности депрессии по шкале Гамильтона не менее 18 баллов. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 к назначению сертралина (50–200 мг/сут) или имипрамина (75–225 мг/сут) в течение 8 недель. Помимо шкалы депрессии Гамильтона, для оценки эффективности терапии использовалась и шкала тревоги того же автора. В результате было показано, что регрессия симптомов депрессии отмечалась у достоверно большего числа женщин при лечении сертралином, чем имипрамином (у 72 и 52%, соответственно, $p = 0{,}008$). Выраженность ответа у мужчин в группах сравнения не различалась (57 и 59%, соответственно, $p > 0{,}05$). Симптомы тревоги в группе с сертралином регрессировали также у достоверно большего числа женщин (у 69% в сравнении с 44% женщин в группе с имипрамином; $p < 0{,}001$), но не мужчин (57 и 52%, соответственно; $p > 0{,}05$). Суммарная оценка выраженности депрессии и тревоги у женщин, принимавших сертралин, снижалась также более значительно. Женщин, вышедших из исследования из-за побочных эффектов, в группе с сертралином было почти втрое меньше (11% в сравнении с 28% в группе с имипрамином, $p = 0{,}006$). В группе мужчин подобных различий не обнаружено (8 и 12%, соответственно; $p > 0{,}05$). Таким образом, было показано, что сертралин более эффективен и безопасен, чем имипрамин, в течение 8-недельной терапии немеланхолической депрессии у женщин, тогда как у мужчин эффективность этих препаратов не различается.

Источник: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004; 28(1): 57–65.*
Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders. Baca E., Garcia-Garcia M., Porras-Chavarino A.

[1] **Дистимия** – затяжная депрессия, принимающая хроническое течение (длительностью не менее двух лет). Дистимия чаще всего начинается в молодом возрасте, хотя начало может быть в среднем и инволюционном возрасте. Клиническую картину дистимии отличает минимальная выраженность сниженного настроения (гипотимии) и преобладания соматовегетативных и патохарактерологических проявлений.

СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН СО ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты ретроспективного анализа 92 историй болезни женщин, перенесших внематочную беременность. Исследованы и обобщены сведения об особенностях их репродуктивной функции (репродуктивных потерях), сопутствующих заболеваниях и особенностях их течения, оперативных вмешательствах, осложнениях. Представлены варианты проведения реабилитационных мероприятий по восстановлению фертильности у этой группы женщин.

Ключевые слова: внематочная беременность, репродуктивная функция, реабилитация.

ABSTRACT

In this article presented results of retrospective analysis of 92 case histories of women with abdominal pregnancy. Authors summarized and analyzed the data of features of their reproductive function (reproductive lost), concomitant diseases and their clinical courses, surgical interventions and complications. Authors produced different types of rehabilitation procedures, which can be provided to restore fertility in women.

Key words: abdominal pregnancy, reproductive function, rehabilitation.

О.К.Семёнова, Л.А.Егорова

Ивановская государственная медицинская академия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Егорова Лариса Александровна, *д.м.н., профессор кафедры сестринского дела Ивановской государственной медицинской академии*

Адрес: *153462 Иваново, ул. Ф. Энгельса, 8*

Изучение репродуктивного здоровья населения сегодня это один из приоритетов здравоохранения. Внематочная беременность является тяжелейшей патологией, которая представляет непосредственную угрозу не только здоровью, но и жизни женщины. Частота данной патологии не имеет тенденции к снижению. В России в 2002 г. эктопические беременности составили 1,5% от всех зарегистрированных беременностей, в 1993 г. этот показатель был равен 1,1% [1]. Последствия перенесенной внематочной беременности являются тяжелыми для сохранения или восстановления репродуктивной функции женщины. Вопросы диагностики, лечения, реабилитации пациенток с внематочной беременностью, а также профилактика данной патологии являются актуальными проблемами гинекологии [2].

Было проанализировано 92 истории болезни женщин, поступивших с диагнозом «внематочная беременность» в 2006 г. в Городскую клиническую больницу № 8 г. Иваново. Минимальное число случаев внематочной беременности было отмечено в январе – 4, максимальное в июне – 11, по 10 случаев в феврале и ноябре. Распределение зарегистрированных случаев внематочной беременности по сезонам 2006 г. практически не различалось (*рис. 1*).

Женщины с внематочной беременностью были в возрасте от 17 до 42 лет (средний возраст – 30,6 ± 0,6 года). Чаще других случаи внематочной беременности регистрировались среди женщин в возрасте от 31 года до 35 лет (*рис. 2*). По профессиональной занятости было следующее распределение: не работали 22 (23,9%) женщины, служащие – 20 (21,7%), рабочие – 18 (19,5%), продавцы – 13 (14,1%), медработники – 10 (10,9%) и швеи – 9 (9,8%) пациенток.

Средний возраст менархе составил 13,0 ± 0,1 лет, средний возраст начала половой жизни – 16,6 ± 0,3 года. Раннее начало половой жизни (15–17 лет) было отмечено в 40 (43,5%) случаях, 24 (26,1%) женщины в браке не состояли. Подавляющее большинство женщин – 85 (92,4%) человек в период, предшествовавший беременности, не использовали средства контрацепции.

Общее число всех беременностей у 92 обследованных женщин составило 356: из них медицинскими абортами закончились 147 (41,3%) беременностей, родами – 86 (24,2%), выкидышами – 20 (5,6%), внематочной беременностью – 103 (28,9%) случая. Соотношение числа родов, абортов, выки-

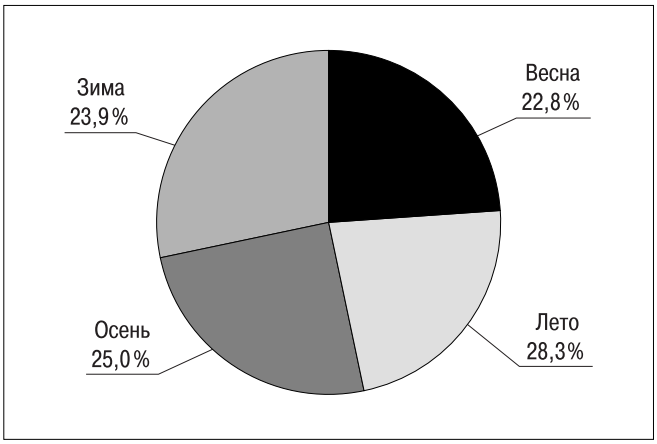

Рисунок 1. Частота случаев внематочной беременности по временам года (данные 2006 г.)

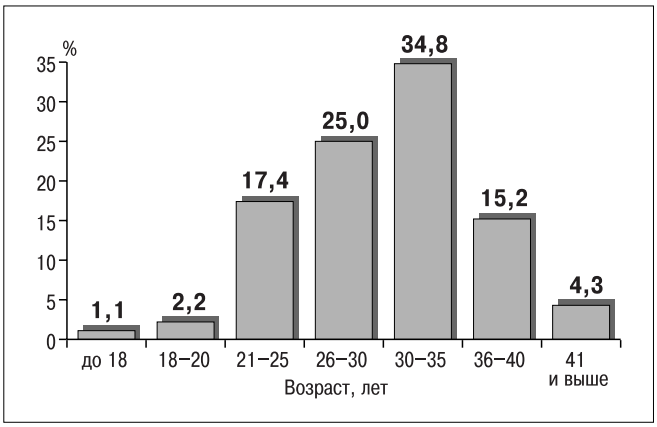

Рисунок 2. Возрастная структура женщин с внематочной беременностью

дышей и внематочных беременностей составило 1 : 1,7 : 0,2 : 1,2. Количество родов втрое меньше, чем общее число абортов, выкидышей и внематочных беременностей.

Роды были у 64 (69,6%) женщин: из них у большинства – 45 (70,3%) человек – были только одни роды, меньшее количество – 17 (26,6%) женщин – рожали дважды, 2 (3,1)% женщины – 3 раза. Среди нерожавших половина – 15 (53,6%) женщин – рожали в первый раз, у 11 (39,3%) были аборты и выкидыши, у 2 (7,1%) женщин – внематочная беременность.

У 58 (63,1%) обследованных женщин анамнез отягощен искусственным прерыванием беременности в разные сроки. Из них большинство – 41 (70,7%) женщина – перенесли 1–2 аборта, 17 (29,3%) – от 3 до 10 абортов, в том числе и амниоцентезы. Только у 34 (36,9%) женщин не было медицинских абортов, однако из них у 24 (71,4%) отмечались самопроизвольные выкидыши.

У половины – 50 (54,3%) женщин – из сопутствующей гинекологической патологии был выявлен хронический аднексит, у 11 (11,9%) – уже была внематочная беременность, трое (3,3%) страдали заболеваниями, передающимися половым путем, у одной (1,1%) женщины ранее был поставлен диагноз «бесплодие». Только 21 (22,8%) женщина считала себя здоровой. У каждой четвертой – 22 (23,9%) пациентки – в анамнезе были оперативные вмешательства, такие как аппендэктомия (10,9%), кесарево сечение (5,4%), резекция яичника (2,1%), миомэктомия (1,1%), диагностическая лапароскопия (1,1%).

При диагностике внематочной беременности установлено, что локализация беременности в правой маточной трубе отмечалась в 54,3% случаев, в левой – 45,7%. В результате внематочной беременности разрыв трубы зарегистрирован у 50 (54,3%) больных, трубный аборт – 35 (38,0%), прогрессирующая трубная беременность – у 7 (7,6%) женщин. У большинства – 75 (81,5%) пациенток – сохранение маточной трубы было невозможно (выполнена тубэктомия). Только в 16 (17,4%) случаях произведена туботомия и у одной (1,1%) женщины – удаление плодного яйца.

Общая кровопотеря во время оперативного вмешательства составила 41 ± 670 мл, средняя – 458 ± ± 48 мл. У большинства женщин – 62 (69,6%) человека – установлена кровопотеря до 400 мл, у меньшей части – 10 (10,9%) пациенток – величина кровопотери составила от 500 до 700 мл. Почти у каждой пятой – 18 (19,6%) женщин – была массивная кровопотеря (1 000 мл и более). В трех (16,7%) случаях развился геморрагический шок разной степени тяжести.

У большинства – 60 (65,2%) обследованных женщин – выявлена постгеморрагическая анемия различной степени тяжести: легкая – у 41 (44,6%) пациентки, средняя – у 15 (16,3%) и тяжелая – у 4 (4,3%) женщин. Нормальный уровень гемоглобина отмечался только у 32 (34,8%) женщин (*рис. 3*).

Можно с уверенностью сказать, что внематочная беременность является неким маркером небла-

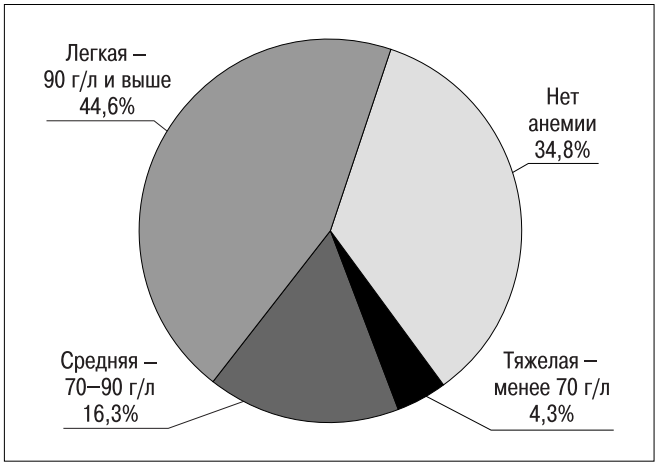

Рисунок 3. Характеристика постгеморрагической анемии у женщин с внематочной беременностью

гополучия в женской половой сфере и требует серьезного индивидуального анализа причин ее наступления, затем хорошей реабилитации и мер профилактики. Нарушение функции трубы чаще всего связано с воспалительными процессами любой этиологии. Распространению инфекции способствуют аборты, выкидыши, аппендицит [2].

Анамнез обследованных женщин был отягощен абортами, хроническими воспалительными заболеваниями придатков, оперативными вмешательствами на органах малого таза, аппендицитом. Аборты, эктопические беременности, выкидыши составляют большую часть (75,8%) от общего числа беременностей, тогда как родами заканчивается лишь каждая пятая беременность. В целом это отражает негативные тенденции репродуктивного поведения женщин в России. Однако за последние 10 лет доля родов от всех зарегистрированных беременностей увеличилась с 31% в 1993 г. до 43% в 2002 г. [1]. У обследованных женщин со внематочной беременностью доля родов почти в два раза меньше, чем общероссийский показатель. Треть пациенток со внематочной беременностью – это нерожавшие женщины, половина из них – первобеременные.

Прерывание трубной беременности сопровождается внутренним кровотечением. У каждой пятой больной была массивная кровопотеря, в том числе с развитием клиники геморрагического шока, что требовало переливания препаратов крови, кровезаменителей, инфузионной терапии. Как результат постгеморрагическая анемия различной степени тяжести была установлена у двух третей женщин, что увеличивает риск послеоперационных осложнений, длительность лечения и реабилитации [2].

Отдельного внимания заслуживает реабилитация больных со внематочной беременностью. Реабилитация показана и тем больным, у которых удалены обе трубы. У таких женщин в дальнейшем отмечаются нарушение функции яичников вследствие ухудшения кровоснабжения, нейроэндокринные и вегетативные сдвиги [2]. Реабилитацию нужно начинать в стационаре, особенно после выполнения органосохраняющих операций. План реабилитационных мероприятий должен быть составлен уже в стационаре при выписке пациентки. Женщине необходимо не менее года находиться под наблюдением гинеколога и получать различное восстанавливающее лечение. На период реабилитации нужен подбор надежной, предпочтительно гормональной, контрацепции. Восстановительное лечение включает в себя курсы физиотерапии, обследование на инфекции, передающиеся половым путем, и при их выявлении требуется обязательное лечение партнера в супружеской паре. Необходимы коррекция гормональных нарушений, восстановление проходимости маточных труб, повторные обследование и вмешательства при коррекции бесплодия, в том числе и оперативные, санаторно-курортное лечение.

Эктопическая беременность – это состояние, угрожающее не только здоровью, но и жизни женщины, поэтому у больной могут возникать психологические проблемы: страх смерти, страх повторения данного состояния, неуверенность в наступлении повторной беременности, потеря не родившегося ребенка, крах надежд. Вот почему необходимо консультирование больных и оказание им психологической поддержки, чтобы помочь преодолеть возникшие трудности.

Не все гинекологические стационары и женские консультации имеют в штате психолога. В настоящее время работа с психологическими проблемами пациента является приоритетом сестринского персонала [3]. Возможности сестринской педагогики охватывают и формирование у пациентки мотивации на восстановление репродуктивной функции, что позволит женщинам легче преодолеть длительный период реабилитации, дополнительного обследования и лечения.

При выписке необходимо уведомить больную, что в случае наступления беременности женщина должна срочно обратиться к гинекологу, чтобы исключить повторную внематочную беременность и при необходимости вовремя сделать органосохраняющую операцию. Учитывая, что в 40% случаев повторная беременность после внематочной невозможна [2], необходимо проконсультировать женщину по вопросам ЭКО, суррогатного материнства и возможности усыновления детей, а также создания бездетного брака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фролова О.Г. Репродуктивное здоровье женщин. Качество жизни. Медицина 2004; 3(6): 9–12.
2. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. СПб.: Гиппократ, 1992; 176.
3. Линева О.И., Двойников С.И., Гаврилова Т.А. Сестринское дело в акушерстве и гинекологии. Руководство для студентов высшего сестринского образования медицинских вузов, студентов медицинских колледжей и училищ. Самара: Перспектива, 2000; 416.

СПИСОК СТАТЕЙ, РАЗМЕЩЕННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ», В 2006–2007 ГОДАХ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. *Шарапова О.В., Филиппов О.С., Гусева Е.В.* Анализ реализации программы «Родовой сертификат». – Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 10–2.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

1. *Серов В.Н.* Фармакоэкономическая оценка стоимости искусственного прерывания беременности и гормональной реабилитации в РФ. Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 13–21.

2. *Барабашкина А.В., Ткачева О.Н., Галяутдинова А.Ю.* Применение небиволола для лечения артериальной гипертонии в период беременности. Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 22–9.

3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Беленков Ю.н., Арутюнов Г,П., Абросимов В.Н., Барабаш О.Л., Бартош Л.Ф., Воронин И.М., Гапон Л.И., Гельцер Б.И., Дембицкая А.Ф., Довгалевский П.Я., Кательницкая Л.И., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Никитин Ю.П., Уринский М.Е., Фомин И.В., Фурменко Г.И., Хохлов А.Л., Хрусталев О.А., Чумакова Г.А., Шляхто Е.В. Российский опыт лечения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по результатам Российского исследования по оптимальному снижению артериального давления (РОСА) 2 года наблюдения). Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 30–6.

4. *Бадин Ю.В., Егорова И.С., Щербина Е.В., Фомин И.В.* Гендерные различия в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (данные когортного исследования репрезентативной выборки Нижегородской области 1998–2002 гг.). Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 37–41.

5. *Глезер М.Г.* Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона (лизиноприла) при артериальной гипертонии под контролем суточного мониторирования артериальногодавления DESIRE (Diroton Efficience and Safety Investigation: Russian Estimated). Гендерные различия. Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 5–14.

6. *Нечаева Г.И., Шупина М.И., Логинова Е.Н., Бунова С.С.* Распространенность тобакокурения среди молодых женщин с артериальной гипертонией. Проблемы женского здоровья 2007; 1(2): 15–9.

7. *Невзорова В.А., Абрамов Е.А., Настардин О.В.* Особенности проявления метаболического синдрома у женщин различной этнической принадлежности. Проблемы женского здоровья 2007; 1(2): 20–9.

8. *Хохлов А.Л., Жилина А.Н.* Особенности метаболического синдрома у мужчин и женщин. Проблемы женского здоровья 2007; 1(2): 30–3.

9. *Глезер М.Г., Лобачева Н.В.* Диагностика инфаркта миокарда у мужчин и женщин. Сравнительное исследование тест-систем Тропонин I (Abbott Diagnostics) и Тропонин T (Roche). – Проблемы женского здоровья 2007; 1(2): 34–8.

10. *Барбараш О.Л., Якушева Е.Ю., Тарасов Н.И., Лебедева Н.Б., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Барбараш Л.С.* Инфаркт миокарда у женщин; особенности клиники и ведения больных. – Проблемы женского здоровья 2007; 1(2): 39–46.

11. *Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н.* Хирургический климакс: особенности формирования кардиоваскулярных и метаболических нарушений – Проблемы женского здоровья 2007; 2(2): 8–13.

12. *Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г.* Гипергликемия как фактор риска у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом. – Проблемы женского здоровья 2007; 2(2): 14–9.

13. *Глезер М.Г.* Результат программы «БазОвое ЛЕчение и антигепертензивный эффект: препарат Равел СР у пациентов с артериальнОй гипертонией» (БОЛЕРО). Гендерные аспекты. – Проблемы женского здоровья 2007; 3(2): 5–13.

14. *Коваленко О.А., Мусин Д.Е., Крымов К.В., Бекназарян Д.Ю., Алшибая М.Д.* Гендеоные особенности факторов риска, хирургической тактики операции при ишемической болезни сердца. – Проблемы женского здоровья 2007; 3(2): 14–20.

15. *Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л., Скибицкая С.В.* Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. – Проблемы женского здоровья 2007; 3(2): 21–8.

16. *Сидорова И.С., Макаров И.О., Билявская О.С.* Коррекция фетоплацентарной недостаточности в родах. – Проблемы женского здоровья 2007; 3(2): 29–35.

17. *Демидова Т.Ю.* Многофакторная стратегия ангиопротективной терапии у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. – Проблемы женского здоровья 2007; 3(2): 36–44.

18. *Кательницкая Л.И., Иваненко Д.Н., Ахвердиева М.К.* Факторы риска хронических инфекци-

онных заболеваний и уровень здоровья у женщин в южном федеральном округе. – Проблемы женского здоровья 2007; 4(2): 5–11.

19. *Бойко Н.В., Глезер М.Г., Абильдинова А.Ж., Соболев К.Э.* Половые различия в факторах риска у пациентов с артериальной гипертонией. – Проблемы женского здоровья 2007; 4(2): 12–6.

20. *Терещенко С.Н., Жиров И.В., Успенская О.В.* Место амлодипина в лечении хронической сердечной недостаточности у женщин. – Проблемы женского здоровья 2007; 4(2): 17–23.

21. *Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Соболев К.Э., Семакина С.В.* Анемия в прогнозе развития острого коронарного синдрома у мужчин и женщин. – Проблемы женского здоровья 2007; 4(2): 24–9.

22. *Макаров О.В., Насырова Д.В., Козлов П.В.* Сравнительная оценка эффективности фармакотерапии синдрома задержки роста плода. – Проблемы женского здоровья 2007; 4(2): 30–3.

ЛЕКЦИИ

1. *Терещенко С.Н., Жиров И.В.* Гендерные различия при хронической сердечной недостаточности: миф или реальность. Сообщение 1. Эпидемиология, этиология, доказательная база – Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 42–7.

2. *Константинов В.О.* Ингибирование двух источников холестерина – новый подход к снижению сердечно-сосудистого риска. – Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 48–53.

3. *Недогода С.В.* Особенности патогенеза и лечения артериальной гипертонии у женщин. – Проблемы женского здоровья 2007; 1(2): 47–57.

4. *Кисляк О.А., Малышева Н.В., Петрова Е.В., Стародубова А.В.* Диагностика и лечение артериальной гипертонии у девушек-подростков. – Проблемы женского здоровья 2007; 1(2): 58–68.

5. *Терещенко С.Н., Жиров И.В.* Гендерные различия при хронической сердечной недостаточности: миф или реальность. Сообщение 2. Патогенез и особенности фармакотерапии. – Проблемы женского здоровья 2007; 1(2): 69–74.

6. *Локшин К.Л.* Острый цистит: современные аспекты диагностики и лечения. – Проблемы женского здоровья 2007; 1(2): 75–8.

7. *Новикова Н.А., Гиляров М.Ю., Сорокина Е.Г.* Некоторые особенности течения и фармакотерапии нарушений ритма сердца у женщин. – Проблемы женского здоровья 2007; 2(2): 20–5.

8. *Драпкина О.М.* Изолированная систолическая гипертензия. Терапевтические аспекты. – Проблемы женского здоровья 2007; 2(2): 26–32.

9. *Акарачкова Е.С.* Стрессоустойчивость и дефицит магния у женщин. – Проблемы женского здоровья 2007; 3(2): 68–73.

10. *Вознесенская Т.Г.* Синдром предменструального напряжения и климатерический синдром. – Проблемы женского здоровья 2007; 3(2): 74–7.

11. *Утешев Д.Б., Крылов И.А., Буюклинская О.В.* Бронхиальная астма и беременность: тактика ведения. – Проблемы женского здоровья 2007; 4(2): 34–7.

12. *Маев И.В., Бурков С.Г., Кучерявый Ю.А., Овлашенко Е.И.* Течение, диагностика и лечение острого панкреатита в период беременности. – Проблемы женского здоровья 2007; 4(2): 38–45.

13. *Глезер М.Г.* Дополнительные положительные эффекты небиволола в лечении артериальной гипертонии у женщин. – Проблемы женского здоровья 2007; 4(2): 46–53.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Куимов А.Д.* Факторы риска ишемической болезни сердца у женщин – Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 54–63.

2. *Болдуева С.А., Третьякова Н.С., Матвеев Д.Г.* Ишемическая болезнь сердца у женщин: только ли возрастные различия с мужчинами? – Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 64–77.

3. *Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т.* Роль антагонистов кальциевых каналов в лечении гипертонической болезни у женщин при постменопаузе. – Проблемы женского здоровья 2007; 1(2): 79–87.

4. *Барышникова Г.А.* Дипиридамол в общетерапевтической практике. – Проблемы женского здоровья 2007; 1(2): 88–97.

5. *Пивонова Н.Г., Фомин И.В.* Артериальная гипертония беременных: прогноз и стратегия лечения. – Проблемы женского здоровья 2007; 2(2): 33–9.

6. *Глезер М.Г.* Антигипертензивная терапия и сахарный диабет. Сообщение I. – Проблемы женского здоровья 2007; 2(2): 40–56.

7. *Барбараш О.Л., Якушева Е.Ю., Тавлуева Е.Т., Барбараш Н.А.* Факторы, определяющие прогноз у женщин с ишемической болезнью сердца. – Проблемы женского здоровья 2007; 2(2): 57–64.

8. *Глезер М.Г.* Антигипертензивная терапия и сахарный диабет. Сообщение II. – Проблемы женского здоровья 2007; 3(2): 45–67.

9. *Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Дорофеев В.И., Желтышева Ж.А.* Механизмы развития дисфункции эндотелия у женщин при менопаузе. – Проблемы женского здоровья 2007; 4(2): 54–60.

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

1. *Агеев Ф.Т.* Эффективность бетаксолола (Локрена) в лечении артериальной гипертонии у женщин 55 лет, ведущей активный образ жизни– Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 78–82.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

1. *Барышникова Г.А.* Особенности течения и лечения артериальной гипертонии у женщин после наступления менопаузы: роль блокатора рецепторов ангиотезина ирбесаотана. – Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 83–90.

2. *Быкова О.В., Кузенкова Л.М., Маслова О.И., Бойко А.Н.* Место ацетазамола в терапии катаменциальных эпилепсий. – Проблемы женского здоровья 2006; 1(1): 91–3.

3. *Григорян О.Р., Андреева Е.Н.* Новые возможности в использовании контрацепции у женщин с сахарным диабетом I типа. – Проблемы женского здоровья 2007; 1(2): 98–103.

4. *Бадокин В.В.* Остеоартроз в практике врача-терапевта. – Проблемы женского здоровья 2007; 2(2): 65–70.

5. *Рунихина Н.К., Михайлусова М.П., Барт Б.Я., Ткачева О.Н.* Негемодинамические эффекты Нифедипина при артериальной гипертонии у беременных. – Проблемы женского здоровья 2007; 3(2): 78–82.

6. *Розанов А.В.* От фактора риска к сердечной недостаточности. Возможности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II для замедления прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. – Проблемы женского здоровья 2007; 4(2): 61–70.

7. *Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенкова А.В.* Неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-эпидемиологические особенности, принципы диагностики и лечения. – Проблемы женского здоровья 2007; 4(2): 71–82.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

1. *Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т.* Опыт использования ирбесартана в терапии необструктивной гипертрофической кардиомиопатии. – Проблемы женского здоровья 2007; 4(2): 83–8.