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 06 июня 2006 г.

Журнал является рецензируемым изданием

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Периодичность издания
4 раза в год

Установочный тираж
10 000 экз.

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

Учредитель и издатель
ООО «Компания Медиком»

Адрес: 127473, Москва, а/я 82

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
М.Г. ГЛЕЗЕР

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Ф.Т. Агеев

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
О.Л. Барбараш (Тюмень)
Ю.Н. Беленков (Москва)
С.А. Болдуева (Санкт-Петербург)
Э.Г. Волкова (Челябинск)
Е.В. Казакевич (Архангельск)
Л.И. Кательницкая (Ростов-на-Дону)
В.А. Кузнецов (Тюмень)
А.Д. Куимов (Новосибирск)
Н.П. Лямина (Саратов)
Р.Г. Оганов (Москва
Л.Т. Пименов (Ижевск)
С.И. 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
V.I. Kulakov
S.S. Rodionova
R.I. Stryuk
Z. A .Suslina
E.V.Uvarova
O.V. Sharapova
S.A. Shal'nova
M.V. Shestakova
I.E. Chazova

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

Research Editor
R.T. Saygitov

Managing Editor
T.V. Solov`eva

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

М.Г.Глезер
Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона (лизиноприла) при артериальной гипертонии под контролем суточного мониторирования артериального давления DESIRE (Diroton Efficience and Safety Investigation: Russian Estimated). Гендерные различия 5

Г.И.Нечаева, М.И.Шупина, Е.Н.Логинова, С.С.Бунова
Распространенность табакокурения среди молодых женщин с артериальной гипертензией 15

В.А.Невзорова, Е.А.Абрамов, О.В.Настрадин
Особенности проявлений метаболического синдрома у женщин различной этнической принадлежности 20

А.Л.Хохлов, А.Н.Жилина
Особенности метаболического синдрома у мужчин и женщин 30

М.Г.Глезер, Н.В.Лобачева
Диагностика инфаркта миокарда у мужчин и женщин. Сравнительное исследование тест-систем Тропонин I (Abbott Diagnostics) и Тропонин T (Roche) 34

О.Л.Барбараш, Е.Ю.Якушева, Н.И.Тарасов, Н.Б.Лебедева, В.Н.Каретникова, А.В.Осокина, Л.С.Барбараш
Инфаркт миокарда у женщин; особенности клиники и ведения больных 39

ЛЕКЦИИ

С.В.Недогода
Особенности патогенеза и лечения артериальной гипертензии у женщин 47

О.А.Кисляк, Н.В.Малышева, Е.В.Петрова, А.В.Стародубова
Диагностика и лечение артериальной гипертензии у девушек-подростков 58

С.Н.Терещенко, И.В.Жиров
Гендерные различия при хронической сердечной недостаточности: миф или реальность. Сообщение 2. Патогенез и особенности фармакотерапии 69

К.Л.Локшин
Острый цистит: современные аспекты диагностики и лечения 75

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

О.М.Драпкина, А.В.Клименков, В.Т.Ивашкин
Роль антагонистов кальциевых каналов в лечении гипертонической болезни у женщин в постменопаузе 79

Г.А.Барышникова
Дипиридамол в общетерапевтической практике 88

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

О.Р.Григорян, Е.Н.Андреева
Новые возможности в использовании контрацепции у женщин с сахарным диабетом I типа 98

Правила для авторов 104

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

M.G.Glezer
Gender differences in effectiveness and safety of Diroton (lizinopril) treatment of arterial hypertension under diurnal monitoring control of blood pressure. The results of DESIRE (Diroton Efficience and Safety Investigation: Russian Estimated) trial 5

G.I.Nechaeva, M.I.Shupina, E. N.Loginova, S. S.Bunova
Prevalence of Tobacco smoking among young women with arterial hypertension 15

V.A.Nevzorova, E.A.Abramov, O. V.Nastradin
Features manifestations of metabolic syndrome in women with different ethnicity 20

A.L. Khokhlov, A.N. Zhilina
The features of metabolic syndrome in men and women 30

M.G. Glezer, N.V. Lobacheva
Diagnostic of myocardial infarction in men and women. The comparison of troponin I (Abbott Diagnostics) and Troponin T (Roche) assay systems 34

O.L.Barbarash, E.Yu.Yakusheva, N.I.Tarasova, N.B.Lebedeva, V.N.Karetnikova, A.V.Osokina, L.S.Barbarash
Myocardial infarction in women: The features of clinic and management of patients 39

LECTURES

S.V. Nedogoda
The features of pathogenesis and treatment of arterial hypertension in women 47

O.A.Kislyak, N.V.Malisheva, E.V.Petrova, A.V.Starodubova
Diagnostics and treatment of arterial hypertension in young girls 58

S.N. Tereshenko, I.V. Zhirov
Gender differences in chronic heart failure: myth or reality. The Report II. Pathogenesis and the pharmacotherapy features 69

K.L. Lokshin
Acute cystitis: modern aspects of diagnostic and treatment 75

REVIEWS

O.M. Drapkina, A.V. Klimenkov, V.T. Ivashkin
Role of calcium channel antagonists in treatment of essential hypertension in postmenopausal women 79

G.A. Baryshnikova
Dipiridamol in therapeutic practice 88

DOCTOR'S GUIDE

O.R. Grigoryan, E.N. Andreeva
New opportunities in using of contraception in women with diabetes mellitus type I 98

Instructions for Authors 104

РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДИРОТОНА (ЛИЗИНОПРИЛА) ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПОД КОНТРОЛЕМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ DESIRE (Diroton Efficience and Safety Investigation: Russian Estimated). ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

РЕЗЮМЕ

В исследовании анализировались эффективность и безопасность применения Диротона (лизиноприла) при артериальной гипертонии (АГ) у мужчин и женщин. Показано, что женщины с АГ, включенные в исследование, были старше мужчин, имели больший индекс массы тела, среди них было меньше курящих и употребляющих алкоголь. У женщин отмечены более высокие значения систолического АД (САД), большая вариабельность АД, более частое нарушение, в сравнении с мужчинами, суточного профиля АД по типу night-picker. Лечение Диротоном (лизиноприлом) позволило достичь значений офисного АД менее 140 и 90 мм рт. ст. у 54,8% мужчин и 50,5% женщин (p = 0,336) и полностью нормализовать среднесуточные значения АД, полученные при суточном мониторировании АД, у 52,3% мужчин и 46,6% женщин (p = 0,199). Показано, что эффективность лечения в большинстве случаев не зависит от времени приема препарата. Однако назначение Диротона (лизиноприла) вечером позволяет существенно уменьшить число пациентов с суточным профилем АД по типу night-picker, преимущественно у женщин.

Ключевые слова: диротон, артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления.

ABSTRACT

In this study Diroton (lizinopril) effectiveness and safety in treatment of arterial hypertension (AH) in men and women was analyzed. At baseline women with AH, included in the study, were elder than men and had a higher body mass index, less likely to have a positive history of smoking and alcohol consumption. Women in comparison with men had higher means of systolic blood pressure (BP), high variability of BP and more frequent night-picker type of diurnal BP profile. Treatment by Diroton (lizinopril) allowed to reach the office BP <140/90 mmHg in 54,8% of men and in 50,5% of women (p=0,336) and normalize BP, received in 24-hour monitoring, in 52,3% of men and in 46,6% of women (p=0,199). It was demonstrated that the effectiveness of treatment in most cases did not depend on time of taking medicine. However, the use of Diroton (lizinopril) in the evening substantively decreased the number of night-picker patients, predominantly in women.

Key words: diroton, arterial hypertension, diurnal monitoring of blood pressure.

М.Г.Глезер

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

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

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

Антигипертензивная терапия существенно снижает риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин. Однако это заключение, сделанное на основании крупных исследований и мета-анализов этих исследований не может быть напрямую отнесено к лечению артериальной гипертонии (АГ) у женщин. Дело в том, что обычно число женщин, включаемых в исследования, не велико, часто анализ различий, связанных с полом, не проводится. В тех случаях, где такой анализ проводился, получены весьма разноречивые результаты [1]. Существует мнение о том, что эффективность антигипертензивной терапии у женщин может быть меньшей, чем у мужчин в плане предупреждения развития осложнений АГ [2, 3]. Тем не менее, по-видимому, независимо от пола пациентов следует добиваться снижения АД до целевых значений, что может позволить снизить частоту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Совершенно очевидно также, что большое значение имеет адекватный контроль АД в течение суток, улучшение суточного профиля АД, устранение чрезмерного его подъема в ранние утренние часы и чрезмерного снижения – в ночные часы, в так называемые опасные периоды. Эту информацию можно получить с помощью суточного мониторирования АД (СМАД) – метода, являющегося важным компонентом хронобиологического подхода к назначению лекарственной терапии для повышения ее эффективности [4].

Цель настоящего исследования – оценка гипотензивной эффективности диротона (лизиноприла) и его влияния на суточный ритм АД при различных режимах дозирования у мужчин и женщин.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 57 центрах различных городов России.

Критерии включения в исследование:

- больные 18–75 лет обоего пола, страдающие артериальной гипертонией;
- с офисными значениями диастолического АД (ДАД) 90–114 мм рт. ст.; при среднесуточном АД по данным СМАД более 135 и 85 мм рт. ст.; при среднесуточной частоте сердечных сокращений равной или менее 80 мм рт. ст.;
- отсутствие предшествующей антигипертензивной терапии или достаточного антигипертензивного эффекта при монотерапии;
- информированное согласие.

В исследование не включали пациентов с тяжелой или злокачественной гипертонией (АД более 200/115 мм рт. ст.), с прогрессированием гипертонии в течение месяца до включения в исследование, перенесших инсульт, тромбоэмболию или инфаркт миокарда в течение последних трех месяцев до начала исследования. Не включали также пациентов со стенокардией III–IV функционального класса с тяжелой сердечной недостаточностью или нуждающихся в приеме диуретиков, с клинически значимыми заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек, системы крови, требующими активной медикаментозной терапии, имеющих почечную недостаточность (креатинин выше 160 мкмоль/л), гиперкалиемию (более 5,7 ммоль/л), инсулинпотребный сахарный диабет, с гемодинамически значимыми стенотическими пороками сердца, паркинсонизмом или другими заболеваниями, которые сопровождаются дрожанием мышц. Не включали женщин детородного возраста, если они не использовали надежных методов контрацепции, пациентов с реноваскулярными формами АГ, при известной непереносимости ингибиторов АПФ (ИАПФ), а также пациентов, не готовых к сотрудничеству.

Характеристика и дизайн исследования: исследование было открытое, рандомизированное, проспективное, контролируемое, сравнительное в двух параллельных группах, пострегистрационное, 4 фаза.

На этапе скрининга после оценки критериев включения и не включения тем пациентам, которые принимали лекарственную терапию, ее отменяли, и через две недели проводили повторное обследование. Затем пациентов рандомизировали на две группы приема препарата утром или вечером. Лизиноприл (Диротон, Гедеон Рихтер) назначали в дозе 10 мг независимо от приема пищи. Через четыре недели при необходимости дозу лизиноприла увеличивали до 20 мг.

Процедура рандомизации: в каждом центре пациентов рандомизировали на группы вечернего (21 + 1 ч) или утреннего (9 + 1 ч) приема препарата по принципу «чет/нечет».

Суточное мониторирование АД проводили в период скрининга и через 12 нед лечения с использованием мониторов АВРМ (Венгрия). Длительность мониторирования должна была быть не менее 24 ч, установку мониторов проводили в 9 + 1 ч утра. В дни мониторирования АД пациенты заполняли дневник, с помощью которого учитывали индивидуальный период активности и отдыха. Частота измерений составляла 15 мин в период дневной активности (чаще с 8 до 23 ч) и 30 мин в период ночного отдыха (обычно с 23 до 8 ч). Оценивали среднесуточные показатели САД, ДАД и ЧСС, а также эти параметры отдельно в активный и ночной период, оценивали суточный профиль АД, индексы нагрузки давлением – площадь (ИП) и время нагрузки (ИВ) АД.

Критерии оценки эффективности:

1. Частота достижения пациентами целевых значений АД при офисном измерении: САД менее 140 мм рт. ст., ДАД – менее 90 мм рт. ст., САД и ДАД – менее 140 и 90 мм рт. ст. при разных режимах дозирования.

2. Частота достижения пациентами целевых значений АД при СМАД: среднесуточные показатели САД – 135 мм рт. ст. и менее, ДАД – 85 мм рт. ст. и менее, а также САД и ДАД – 135 и 85 мм рт. ст. и менее при разных режимах дозирования.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS (версия 12,0). Сравнение величин с интервальной шкалой измерения, представленных в виде медианы (25; 75 процентиль), осуществлялось с использованием тестов Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса для независимых выборок. Для оценки различий дискретных величин использован критерий Пирсона χ^2 для произвольной таблицы сопряженности (df = 2 и более при сравнении трех и более групп одновременно) с введением поправки на непрерывность (по Йетсу) при анализе частотной таблицы 2 × 2. Дискретные вели-

Таблица 1

Клиническая характеристика мужчин и женщин, включенных в исследование DESIRE

Возраст, годы	Мужчины	Женщины	*p*
	53 (46;62)	55 (49;62)	0,047
ИМТ, кг/м^2	27,5 (24,7;29,7)	29,0 (26,7;32,3)	0,001
САДоф, мм рт. ст.	160 (150;170)	160 (150;172)	0,217
ДАДоф, мм рт. ст.	100 (95;106)	100 (95;105)	0,232
ЧССоф, уд/мин	74 (68;78)	74 (70;78)	0,302
Глюкоза, моль/л	5,1 (4,7;5,7)	5,1 (4,6;5,8)	0,951
Калий, ммоль/л	4,4 (4,1;4,7)	4,4 (4,1;4,7)	0,994
Креатинин, мкмоль/л	90 (75;104)	80 (70;93)	0,001
Курение, %:			
не курят	49,6	85,3	
курят	33,6	9,7	
курили в прошлом	16,8	5,0	0,001*
Употребление алкоголя, %:			
не употребляют	14,6	45,7	
незначительно	56,6	51,6	
умеренно	28,8	2,7	0,001*

Примечание.
ИМТ – индекс массы тела; *при *df* = 2 данные представлены в виде медианы; в скобках указаны 25 и 75 процентиль; в % дана частота признака в группе.

чины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 607 пациентов, 55,8% женщин. Как видно из данных, приведенных в *табл. 1*, женщины были достоверно старше, чем включенные в исследование мужчины, имели больший индекс массы тела и меньший уровень креатинина. Женщины реже употребляли алкоголь и курили на момент исследования, либо в прошлом. По остальным характеристикам (величины офисного АД, ЧСС, уровень глюкозы и калия крови) группы сравнения не различались.

По данным СМАД (*табл. 2*), у женщин были более высокие среднесуточные и максимальные значения САД, а также значимо больший ИП САД, причем в дневные часы. Следует отметить, что степень повышения АД при проведении СМАД в большей степени сочетается с поражением органов-мишеней и, в частности, с развитием гипертрофии левого желудочка у пациентов с АГ, чем с офисными значениями АД [5]. С поражением органов-мишеней, по данным исследования PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni), связана и высокая вариабельность АД [5].

В нашем исследовании у женщин была большая вариабельность САД в среднем за сутки, главным образом, за счет высокой вариабельности показателя в ночные часы. В то же время ДАД у женщин было достоверно более низким, чем у мужчин, как в среднем за сутки, так и в дневные, и ночные часы. Следует отметить, что в ночные часы частота сердечных сокращений (ЧСС) у женщин была выше, причем более высокими были как максимальные, так и минимальные ее значения.

При оценке суточного профиля АД значение СИ у мужчин и женщин было сопоставимы как по САД – 9,1% (5,5;13,8) и 9,0% (3,2;14,1), соответственно (p = 0,256), так и по ДАД – 12,6% (7,8;17,7) и 13,0% (7,0;19,1), соответственно (p = 0,873).

Обращает на себя внимание большая частота нарушения суточного ритма АД (*рис. 1*) и, в частности, высокая частота такого типа нарушения, как non-dipper. Известно, что недостаточное снижение АД в ночные часы сочетается с более частым выявлением у ранее не леченых пациентов ГЛЖ [6]. Причем имеются данные о том, что у женщин с суточным профилем non-dipper масса миокарда достоверно выше, чем у тех, кто имеют тип dipper, в отличие от мужчин, у которых досто-

Таблица 2

Показатели СМАД у мужчин и женщин с артериальной гипертонией

Параметры СМАД	Среднесуточные показатели			Дневные показатели			Ночные показатели		
	муж	жен	*p*	муж	жен	*p*	муж	жен	*p*
$САД_{ср}$	149 (141; 159)	151 (144; 160)	0,025	153 (145; 163)	155 (146; 164)	0,103	139 (130; 150)	142 (132; 153)	0,096
$ДАД_{ср}$	92 (88; 98)	91 (87; 96)	0,028	96 (92; 102)	94 (90; 100)	0,025	84 (79; 90)	82 (77; 89)	0,058
$ЧСС_{ср}$	72 (66; 78)	73 (68; 78)	0,235	75 (69; 81)	76 (70; 80)	0,596	64 (58; 69)	65 (60; 70)	0,032
$САД_{max}$	189 (178; 202)	194 (183; 206)	0,008	188 (177; 201)	193 (181; 205)	0,004	163 (150; 179)	168 (155; 183)	0,015
$ДАД_{max}$	121 (113; 128)	121 (114; 130)	0,514	120 (113; 127)	120 (113; 130)	0,416	102 (93; 110)	101 (94; 109)	0,306
$ЧСС_{max}$	101 (91; 111)	100 (92; 111)	0,842	101 (91; 111)	100 (91; 111)	0,798	75 (68; 84)	78 (71; 86)	0,007
$САД_{min}$	116 (108; 126)	117 (108; 126)	0,633	124 (115; 133)	125 (116; 134)	0,821	120 (110; 129)	121 (111; 133)	0,127
$ДАД_{min}$	66 (60; 72)	65 (60; 71)	0,268	73 (66; 78)	71 (65; 77)	0,075	69 (62; 75)	68 (62; 74)	0,480
$ЧСС_{min}$	55 (50; 60)	56 (51; 61)	0,066	59 (53; 63)	59 (55; 64)	0,101	56 (51; 61)	57 (53; 62)	0,057
SD САД	15,3 (13,6; 18,4)	16,4 (13,9; 18,9)	0,023	13,9 (11,6; 16,6)	14,7 (12,9; 17,7)	0,001	12,4 (9,5; 15,3)	12,6 (9,7; 16,1)	0,444
SD ДАД	12,1 (10,1; 14,0)	12,0 (10,3; 14,1)	0,838	10,2 (8,8; 12,3)	10,7 (9,0; 12,4)	0,165	9,7 (7,9; 11,8)	9,5 (7,5; 11,6)	0,133
SD ЧСС	9,7 (7,9; 12,3)	9,6 (7,6; 11,8)	0,453	8,8 (7,2; 11,2)	8,7 (7,0; 11,0)	0,480	5,0 (3,8; 7,0)	5,4 (4,0; 7,5)	0,059
ИВ САД	84 (67; 96)	87 (73; 96)	0,236	85 (65; 96)	86 (72; 96)	0,183	95 (77; 100)	98 (80; 100)	0,392
ИВ ДАД	68 (53; 82)	64 (52; 79)	0,053	74 (54; 87)	68 (50; 84)	0,113	67 (45; 85)	65 (37; 87)	0,491
ИП САД	399 (242; 628)	462 (308; 652)	0,028	365 (216; 587)	414 (267; 623)	0,036	454 (254; 740)	504 (274; 788)	0,192
ИП ДАД	182 (123; 305)	168 (108; 267)	0,061	203 (123; 327)	177 (104; 295)	0,063	167 (85; 278)	139 (62; 257)	0,149

Примечание.
ср, max, min – средние, максимальные и минимальные значения показателя. Здесь и в табл. 3: SD – вариабельность показателя; ИВ – индекс времени; ИП – индекс площади.

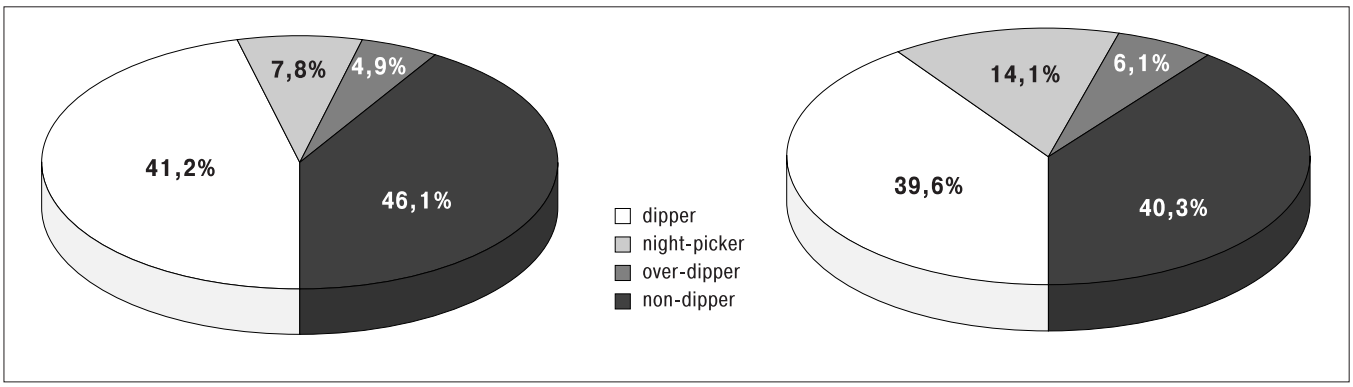


Рисунок 1. Частота встречаемости различных типов суточного профиля АД у мужчин и женщин

верных различий в величине массы миокарда не отмечается [7]. Другие типы нарушений циркадного ритма также могут неблагоприятно влиять на прогноз больных с АГ. Так, например, тип night-picker увеличивает риск развития инсульта в два раза, в том числе смертельного – в 3,5 раза по сравнению с теми, кто имеет нормальный (тип dipper) суточный профиль АД [8]. Среди женщин, включенных в настоящее исследование, достоверно чаще ($p = 0,028$), чем у мужчин, выявлялось именно нарушение циркадного ритма типа night-picker. Различий в частоте выявления остальных типов суточного профиля АД не выявлено.

Оценка эффективности терапии: лечение Диротоном в дозе 10 и 20 мг (увеличение дозы Диротона через четыре недели было проведено у 63,0% мужчин и 64,4% женщин, $p = 0,732$) приводило к выраженному снижению значений АД, как офисных, так и зарегистрированных при СМАД, что соответствует опубликованным данным о выраженном гипотензивном эффекте лизиноприла, в том числе, и при проведении СМАД [9, 10].

По данным офисного измерения АД (*рис. 2*), снижение САД менее 140 мм рт. ст. было отмечено у 64,4% мужчин и 56,3% женщин ($p = 0,057$),

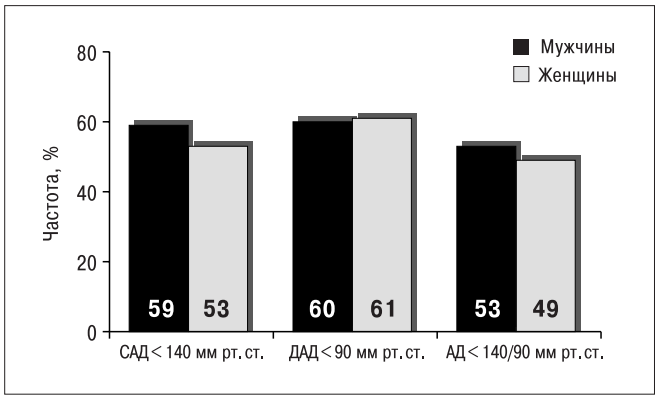


Рисунок 2. Частота достижения положительного эффекта на фоне лечения Диротоном по данным офисного АД

ДАД менее 90 мм рт. ст. – у 65,5% мужчин и 66,1% женщин (p = 0,961). Снижения АД менее 140 и 90 мм рт. ст. достигло 54,8% мужчин и 50,5% женщин (p = 0,336). Таким образом, различий по полу в эффективности лечения не выявлено.

Частота достижения целевых уровней АД при монотерапии Диротоном совпадает с той, что публикует по данным международных исследований для других ИАПФ. Так, например, в исследовании FACET на фозиноприле достигали целевых уровней АД 55% пациентов [11]. В исследовании EUREKA на фоне приема квинаприла целевых значений АД достигли 54% пациентов со II степенью АГ [12]. Следует отметить, что частота достижения целевых значений АД при лечении Диротоном близка к результатами использования других ИАПФ и в российских исследованиях. В исследовании ФЛАГ [13], например, целевого уровня достигли 62,1% пациентов, при этом примерно половина из них была на комбинированной терапии фозиноприлом с гидрохлортиазидом. Целевых значений на фоне терапии квинаприлом достигали в исследовании ЭКО 74% пациентов [14], в исследовании КВАДРИГА (спираприл) – 48,1% пациентов [15], при использовании индапамида-ретард – 44% (АРГУС) [16], в исследовании ПОЛОНЕЗ (энаренал) – 69,5% [17].

Весьма значимым является то, что в настоящем исследовании эффективность лечения оценивалась не только по данным офисных значений АД, но и по данным СМАД. Показано, что при такой оценке (*рис. 3*) целевых значений САД достигали 56,9% мужчин и 48,5% женщин (p = 0,051), целевых значений ДАД – 64,6 и 70,2% пациентов, соответственно (p = 0,174). Одновременное достижение целевых значений и САД, и

Таблица 3

Изменение параметров СМАД при 12-недельной терапии Диротоном у мужчин и женщин при различных режимах дозирования

Параметры СМАД	Изменение исследованного показателя, % от исходного								
	общая группа			принимали утром			принимали вечером		
	муж	жен	*p*	муж	жен	*p*	муж	жен	*p*
Среднесуточные показатели, % изменения от исходного									
САД	−11(−16; −5)	−11 (−16; −4)	0,577	−11 (−18; −7)	−11 (−17; −4)	0,953	−10 (−15; −5)	−9 (−15; −4)	0,533
ДАД	−11 (−17; −6)	−11 (−16; −5)	0,815	−10 (−17; −6)	−11 (−16; −6)	0,554	−11 (−18; −6)	−10 (−17; −3)	0,354
ЧСС	0,0 (−6; 7)	−1 (−7; 5)	0,140	1 (−5; 8,8)	−1 (−7; 6)	0,025	−1 (−8; 4)	0 (−8; 4)	0,702
SD САД	−6 (−25; 10)	−8 (−25; 11)	0,909	−6 (−26; 10)	−8 (−26; 9)	0,972	−6 (−23; 10)	−6 (−23; 13)	0,851
SD ДАД	−6 (−20; 13)	−5 (−20; 13)	0,780	−5 (−20; 11)	−4 (−19; 11)	0,848	−7 (−19; 13)	−6 (−20; 16)	0,797
SD ЧСС	6 (−17; 34)	4 (−16; 30)	0,655	8 (−13; 42)	4 (−18; 29)	0,144	4 (−22; 23)	4 (−15; 30)	0,355
ИВ САД	−38 (−69; −11)	−37 (−67; −10)	0,288	−43 (−76; −12)	−43 (−75; −15)	0,651	−33 (−58; −9)	−31 (−54; −8)	0,324
ИВ ДАД	−45 (−79; −21)	−54 (−80; −21)	0,346	−45 (−82; −22)	−56 (−83; −25)	0,310	−42 (−73; −16)	−51 (−75; −18)	0,771
ИП САД	−62(−89; −34)	−61 (−84; −27)	0,298	−65 (−91; −37)	−65 (−88; −28)	0,528	−60 (−80; −27)	−56 (−78; 20)	0,517
ИП ДАД	−64 (−91; −34)	−69 (−86; −36)	0,831	−64 (−91; −35)	−73 (−89; −45)	0,414	−61 (−89; −34)	−62 (−85; −27)	0,604
Дневные показатели, % изменения от исходного									
САД	−11 (−16; −5)	−10 (−16; −5)	0,609	−11 (−17; −6)	−12 (−17; −5)	0,866	−10 (−16; −3)	−10 (−15; −4)	0,671
ДАД	−10 (−17; −5)	−11 (−17; −5)	0,852	−11 (−17; −4)	−12 (−17; −6)	0,567	−10 (−17; −5)	−11 (−16; −4)	0,747
ЧСС	0 (−6; 8)	0 (−7; 6)	0,142	2 (−5; 11)	−1 (−7; 6)	0,018	−1 (−7; 6)	0 (−7; 6)	0,625
SD САД	−7 (−27; 14)	−10 (−25; 11)	0,578	−8 (−30; 15)	−11 (−26; 8)	0,639	−4 (−23; 14)	−9 (−22; 14)	0,716
SD ДАД	−3 (−22; 19)	−5 (−22; 16)	0,665	−6 (−23; 26)	−7 (−22; 11)	0,452	−2 (−19; 13)	−4 (−23; 21)	0,965
SD ЧСС	5 (−19; 26)	3 (−20; 32)	0,673	9 (−14; 38)	4 (−22; 29)	0,062	−4 (−26; 27)	3 (−16; 34)	0,142
ИВ САД	−43 (−79; −13)	−44 (−76; −12)	0,526	−52 (−88; −16)	−50 (−81; −14)	0,529	−34 (−59; −9)	−36 (−65; −9)	0,886
ИВ ДАД	−46 (−83; −15)	−54 (−83; −17)	0,664	−49 (−85; −15)	−56 (−85; −20)	0,677	−43 (−77; −13)	−49 (−80; −15)	0,800
ИП САД	−71 (−90; −39)	−67 (−88; −31)	0,212	−74 (−95; −43)	−73 (−92; −38)	0,325	−66 (−87; −29)	−63 (−83; −22)	0,590
ИП ДАД	−67 (−92; −32)	−71 (−89; −35)	0,816	−70 (−93; −33)	−76 (−91; −45)	0,680	−63 (−88; −30)	−63 (−84; −25)	0,483
Ночные показатели, % изменения от исходного									
САД	−10 (−18; −2)	−11 (−18; −2)	0,600	−9 (−19; −3)	−12 (−19; −3)	0,569	−11 (−16; −2)	−10 (−17; −2)	0,940
ДАД	−11 (−18; −3)	−11 (−20; −3)	0,497	−10 (−18; −2)	−12 (−20; −4)	0,512	−12 (−17; −3)	−10 (−21; −3)	0,823
ЧСС	0 (−7; 8)	−2 (−9; 6)	0,013	1 (−8; 8)	−3 (−10; 6)	0,046	0 (−6; 8)	−2 (−7; 7)	0,125
SD САД	−1 (−25; 32)	−2 (−28; 27)	0,773	−3 (−28; 27)	−1 (−26; 28)	0,846	0 (−22; 41)	−2 (−30; 24)	0,520
SD ДАД	1 (−24; 30)	1 (−25; 34)	0,746	−1 (−26; 30)	2 (−23; 31)	0,813	2 (−20; 31)	−1 (−30; 37)	0,447
SD ЧСС	10 (−23; 74)	4 (−25; 52)	0,433	4 (−26; 64)	7 (−24; 51)	0,889	14 (−16; 92)	2 (−25; 60)	0,161
ИВ САД	−31 (−60; 0)	−29 (−70; 0)	0,876	−32 (−72; 0)	−34 (−71; 0)	0,834	−30 (−58; 0)	−25 (−61; 0)	0,630
ИВ ДАД	−50 (−84; −11)	−59 (−91; −19)	0,067	−46 (−83; −6)	−57 (−90; −21)	0,127	−61 (−86; −14)	−61 (−94; −16)	0,307
ИП САД	−57 (−88; −14)	−63 (−86; −26)	0,505	−56 (−89; −20)	−68 (−87; −27)	0,541	−59 (−81; −7)	−56 (−82; −16)	0,725
ИП ДАД	−64 (−94; −15)	−78 (−96; −33)	0,090	−64 (−95; −7)	−76 (−96; −28)	0,248	−67 (−89; −20)	−81 (−96; −41)	0,175

ДАД было отмечено у 52,3% мужчин и 46,6% женщин (p = 0,199). Таким образом, имелась лишь тенденция к меньшей частоте достижения целевых значений САД у женщин. Различий в частоте достижения целевых значений ДАД между мужчинами и женщинами не выявлено (66,9% мужчин и 68,3% женщин).

Более низкая частота достижения полной нормализации АД в течение суток свидетельствует о том, что проведение СМАД дает более точную информацию об эффективности проводимой терапии и, по нашему мнению, должно включаться в план контрольных мероприятий при оценке эффективности лечения.

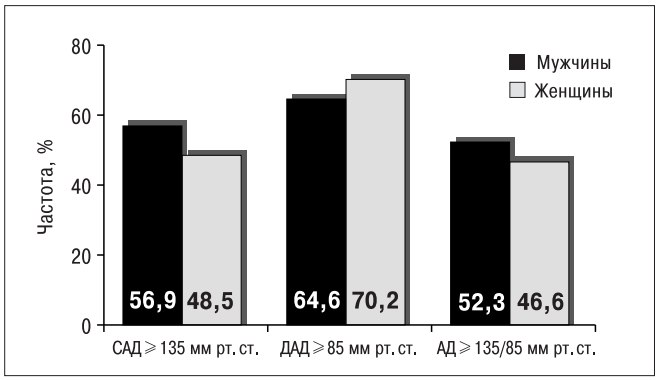


Рисунок 3. Частота достижения положительного эффекта на фоне лечения Диротоном по данным СМАД

Диротон достоверно снижал АД в дневные и ночные часы ($p < 0,001$ во всех случаях) (*табл. 3*) и у мужчин, и у женщин вне зависимости от времени приема Диротона. Среднесуточные значения ЧСС у мужчин не изменились ($p = 0,845$), тогда как у женщин отмечено их небольшое снижение ($p = 0,041$). Величина этих изменений у женщин отличалась от таковых у мужчин, главным образом, при оценке ЧСС в дневное время. Последнее, с нашей точки зрения, представляет значительный интерес, в связи с тем, что двойное произведение САД на ЧСС при проведении СМАД в существенно большей степени связано с массой миокарда левого желудочка у пациентов с АГ, чем просто показатели среднесуточного АД [18, 19].

Следует подчеркнуть, что снижалась исходно повышенная вариабельность САД, а также ИП и ИВ нагрузки АД (во всех случаях $p < 0,01$). Важно, что ИВ нагрузки САД при лечении Диротоном нормализовался и не превышал 30% в сутки у 27,8% женщин и у 28,2% мужчин, а из оставшихся, у 15,8% больных происходило выраженное (более чем в два раза) снижение ИП САД. Это подтверждает наличие положительного эффекта Диротона, так как хорошо известно, что ИВ нагрузки САД является фактором, независимо связанным с развитием гипертрофии левого желудочка и степенью ее выраженности [20].

В среднем по всей группе обследованных уменьшалось число людей, имеющих суточный профиль типа night-picker и over-dipper (*рис. 4*). Главным образом за счет достоверного уменьшение частоты типа night picker в группе женщин с 13,7 до 7,7% ($p = 0,015$). Следует подчеркнуть, что именно при вечернем приеме препарата лучше устранялись патологические суточные ритмы АД. В принципе, в литературе имеются указания на то, что применение ИАПФ может существенным образом уменьшать патологические типы циркадного ритма АД [21].

Несомненный интерес представляют данные о степени снижения АД в зависимости от исходного типа суточного профиля АД (*табл. 4*). Так, у лиц, имеющих тип dipper, лизиноприл снижает АД в дневной период несколько более выраженно, чем в ночной период. У лиц, имеющих тип non-dipper, снижение АД ночью было несколько более выражено, чем днем. Причем эта закономерность и у мужчин, и у женщин выражена одинаково и не зависит от времени приема препарата. Хотелось бы отметить, что в случае вечернего приема препарата и у мужчин, и, особенно, у женщин типа over-dipper снижение АД происходило главным образом в дневные часы и в очень малой степени снижалось ночью. Это важно, так как чрезмерное снижение в ночное время может быть опасным из-за развития ишемии в жизненно важных органах, таких как мозг, сердце, почки. У лиц, которые до лечения имели тип night-picker, наоборот, снижение АД происходит в большей степени в ночные часы, чем в дневные, что может обеспечивать более выраженный защитный эффект. Вообще более низкие значения среднесуточного АД сочетаются с более низкой распространенностью и выраженностью поражения органов-мишеней и, как было показано в исследовании SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation trial), среднесуточные, дневные и ночные значения АД лучше, чем клинические данные, предсказывают регрессию ГЛЖ при лечении пациентов с АГ [22].

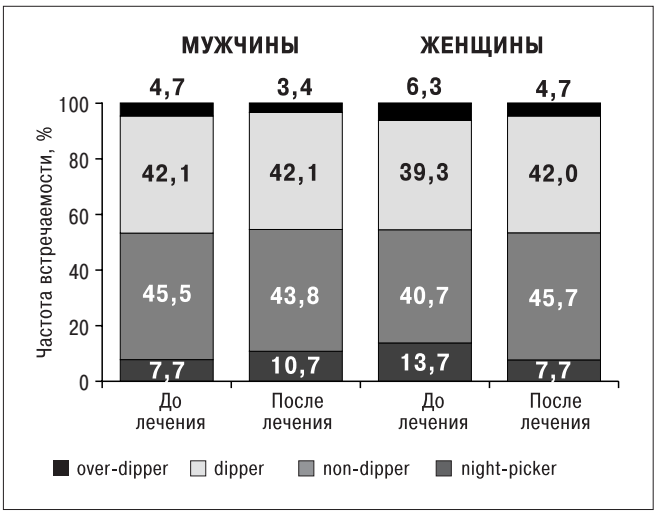


Рисунок 4. Частота встречаемости типов суточного профиля АД до и после лечения Диротоном

Таблица 4

Снижение САД в зависимости от исходного типа суточного профиля АД

Тип суточного профиля АД	Мужчины			Женщины				
	Прием утром	*p**	Прием вечером	*p**	Прием утром	*p**	Прием вечером	*p**
Среднесуточное САД, % изменения от исходного								
night-picker	−19,8		−8,7		−11,0		−11,0	
non-dipper	−11,5		−10,2		−10,9		−10,4	
dipper	−9,3		−10,5		−11,0		−6,4	
over-dipper	−7,3	0,079	−12,1	0,525	−13,2	0,869	−9,0	0,558
Дневное САД, % изменения от исходного								
night-picker	−15,4		−4,9		−9,7		−8,5	
non-dipper	−10,9		−10,1		−10,2		−9,6	
dipper	−11,5		−11,2		−12,5		−8,1	
over-dipper	−9,1	0,512	−19,5	0,045	−16,3	0,162	−13,8	0,234
Ночное САД, % изменения от исходного								
night-picker	−25,9		−14,5		−16,9		−20,4	
non-dipper	−11,2		−12,3		−14,1		−12,5	
dipper	−5,6		−7,0		−8,6		−5,3	
over-dipper	−2,9	0,001	−3,8	0,193	−8,9	0,017	−0,8	0,001

Примечание.

* Сравнение проводилось с использованием теста Крускала–Уоллиса, $df = 3$.

Объяснением положительного влияния лизиноприла на суточный профиль АД отчасти могут служить его фармакодинамические особенности. Так, лизиноприл обладает большим периодом полуэлиминации из организма и, соответственно, довольно продолжительным периодом действия. В сравнительных исследованиях, например с эналаприлом, было показано, что отношение максимального гипотензивного эффекта к конечному (так называемое trough to peak соотношение) у лизиноприла достоверно большее (0,65 против 0,48; $p < 0,005$). При проведении корреляционного анализа индивидуальные значения соотношения T/P довольно достоверно коррелировали со степенью снижения АД в дневные ($r = 0,43$) и ночные часы ($r = 0,66$) [23]. Аналогично и в сравнительных исследованиях с лозартаном было показано: при приеме суточной дозы 20 мг лизиноприла соотношение T/P почти вдвое превосходит то, которое выявляется у лозартана в дозе 50 мг/сут [24]. Это, по-видимому, позволяет удерживать 24-часовой гипотензивный эффект при приеме лизиноприла. Кроме того, было проиллюстрировано, что хронобиологический подход к назначению антиипертензивных препаратов длительного действия может иметь положительное влияние на результаты лечения [25–27]. В частности, в исследовании Macchiarulo C. и соавт. [28] лизиноприл (20 мг/сут) назначали пациентам с АГ в 8 утра, в 16 и 22 ч. При всех режимах назначения лизиноприл оказывал хороший гипотензивный эффект и не нарушал нормального суточного профиля АД. Однако было выявлено, что назначение в 22 ч лизиноприла позволяет существенно уменьшить цифры АД в период от 6 до 10 утра, то есть снизить выраженность утреннего подъема АД.

Переносимость терапии: за время наблюдения из исследования выбыло лишь 3% пациентов (18 из 607 человек). Это довольно низкая величина, свидетельствующая в принципе об очень хорошей переносимости препарата. Тем не менее следует отметить, что частота выбытия была у женщин выше, чем у мужчин. Причины выбытия были связаны с развитием кашля у одного мужчины и пяти женщин. У остальных причиной прекращения наблюдения был отказ от наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Женщины с АГ, включенные в исследование, достоверно старше, чем мужчины, имеют больший индекс массы тела, среди них меньше курящих и употребляющих алкоголь.

2. Женщины имеют более высокие значения САД, большую вариабельность АД и достоверно чаще, чем мужчины нарушения суточного профиля АД по типу night-picker.

3. Лечение Диротоном (лизиноприлом) позволяет достичь значений офисного АД менее 140 и 90 мм рт. ст. у 54,8% мужчин и 50,5% женщин и полностью нормализовать среднесуточные значения АД, полученные при СМАД у 52,3% мужчин и 46,6% женщин.

4. Эффективность лечения в большинстве случаев не зависит от времени приема препарата. Однако назначение лизиноприла вечером позволяет существенно уменьшить число пациентов с типом night-picker, преимущественно у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gueyffier F., Boutitie F., Boissel J.-B., Pocock S., et al. Effect of Antihypertensive Drug Treatment on Cardiovascular Outcomes in Women and Men A Meta-Analysis of Individual Patient Data from Randomized, Controlled Trials. Ann Intern Med 1997; 126(10): 761–7.
2. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. Lancet 1980; 1: 1261–7.
3. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. BMJ 1992; 304: 405–12.
4. Jha N., Bapat S.Chronobiology and chronotherapeutics. Kathmandu University Med J 2004; 2(4): 384–8.
5. Sega R., Corrao G., Bombelli M., Beltrame L., et al. Blood hressure variability ang organ demage in general population. Hypertension 2002; 39: 710–4.
6. Cuspidi C., Michev I., Meani S., Severgnini B., et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. J Hum Hypertens 2003; 17(4): 245–51.
7. Schmieder R.E. Am J Hypertens 1995; 8(12): 1160–6.
8. Kario S., Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure Clin Exp Hypertens 2004; 26: 177–89.
9. Hwang Y.S., Yen H.W. Efficacy of once-daily lisinopril monotherapy in systemic hypertension. Clin Cardiol 1993; 16(2): 129–32.
10. Whelton A. Application of ambulatory blood pressure monitoring to clinical therapeutic decisions in hypertension J Hypertens 1991; 9(1): 21–5.
11. Tatti P., Pahor M., Buington R.P., et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomised Trial (FASET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597–603.
12. Pueyo C., Diaz C., Sol J.M., Masramon X., Hernandez G and EUREKA Study Group Efficacy and safety of quinapril 40 mg once daily as monotherapy for patients woith poorly controlled hepertension. Clin Drug Invest 2000; 20: 81–8.
13. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертонии (ФЛАГ): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. Русский медицинский журнал 2001; 10: 406–10.
14. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. от имени исследовательской группы «ЭКО» Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами АПФ (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертонией (ЭКО). Артериальная гипертензия 2003; 9(6): 3–6.
15. Карпов Ю.А., Деев А.Д. от рабочей группы Российское исследование эффективности и переносимости квадроприла (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (КВАДРИГА – квадроприл и гипертония артериальная). Сердце 2003; 2(3): 144–6.
16. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. Монография. М.: ООО «МИА», 2002; 448.
17. Глезер М.Г. Результаты российского исследования ПОЛОНЕЗ (Эффективность и безопасность энаренала у пациентов с артериальной гипертензией). Терапевтический архив 2006; 4: 44–50.
18. Azevedo J., Arroja I., Jacques A., Santos I., et al. A double ambulatory product (blood pressure and heart rate), mild arterial hypertension and left ventricular hypertrophy. Rev Port Cardiol 1993; 12(7–8): 663–73.

19. Feola M., Boffano G.M., Procopio M., Reynaud S., et al. Ambulatory 24-hour blood pressure monitoring: correlation between blood pressure variability and left ventricular hypertrophy in untreated hypertensive patients. G Ital Cardiol 1998; 28(1): 38–44.
20. Zakopoulos N.A., Toumanidis S.T., Barlas G.J., Nanas S.N., et al. A pressure-time index for assessing the severity of essential hypertension. J Hypertens 1999; 17(10): 1387–93.
21. Qiu Y.G., Yao X.Y., Tao Q.M., Zheng P., et al. Profile on circadian blood pressure and the influencing factors in essential hypertensive patients after treatment. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2004; 25(8): 710–4.
22. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E., Benemio G., et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. Circulation 1997; 95: 1464–70.
23. Diamant M., Vincent H.H. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough:peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. J Hum Hypertens 1999; 13(6): 405–12.
24. Stergiou G.S., Efstathiou S.P., Skeva I.I., Baibas N.M., et al. Comparison of the smoothness index, the trough : peak ratio and the morning : evening ratio in assessing the features of the antihypertensive drug effect. J Hypertens 2003; 5: 913–20.
25. Macchiarulo C., Pieri R., Mitolo D.C., Pirrelli A. Management of antihypertensive treatment with Lisinopril: a chronotherapeutic approach. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1999; 6: 269–75.
26. Chasen C., Muller J.E. Cardiovascular triggers and morning events. Blood Press Monit 1998; 3: 35–42.
27. Greminger P., Suter P.M., Holm D., et al. Morning versus evening administration of nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the management of essential hypertension. Clin Investig 1994; 72: 864–9.
28. Mengden T., Binswanger B., Spuhler T., et al. The use of self-measured blood pressure determinations in assessing dynamics of drug compliance in a study with amlodipine once a day, morning versus evening. J Hypertens 1993; 11: 1403–11.

Половые различия в ответе на ингибитор ангиотензинпревращающего фермента и диуретик у больных артериальной гипертонией африканского происхождения

Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) по снижению артериального давления у больных африканского происхождения активно дискутируется. В настоящем исследовании проанализированы результаты суточного мониторирования артериального давления (АД) у больных артериальной гипертонией (АГ) восточно-африканского происхождения, леченных диуретиком или ингибитором АПФ, и определены индивидуальные особенности, связанные с эффективностью лечения. В одинарное слепое рандомизированное поперечное исследование включались больные с АГ восточно-африканского происхождения из популяции Сейшельских островов. В исследовании приняли участие 52 пациента (29 мужчин и 23 женщины) из 62 больных, соответствующих критериям включения. Основным результатом исследования являлось определение реакции АД в ответ на ежедневный, в течение 4 недель, прием 20 мг лизиноприла или 25 мг гидрохлортиазида. Изменение дневного систолического/диастолического АД при использовании гидрохлортиазида составило 4,9 (95% доверительный интервал 1,2; 8,6) / 3,6 (1,0; 6,2) мм рт. ст. в группе мужчин и 12,9 (9,2; 16,6) / 6,3 (3,7; 8,8) мм рт.ст. в группе женщин. При приеме лизиноприла изменение составило 18,8 (15,0; 22,5) / 14,6 (12,0; 17,1) и 12,4 (8,7;16,2) / 7,7 (5,1; 10,2) мм рт.ст. у мужчин и женщин, соответственно. Изменение ночного систолического/диастолического АД в ответ на гидрохлортиазид составило 5,0 (0,6; 9,4) / 2,7 (–0,4; 5,7) мм рт. ст. в группе мужчин и 11,5 (7,1; 16,0) мм рт. ст. в группе женщин, в ответ на лизиноприл – 18,7 (14,2; 22,1) / 15,4 (12,4; 18,5) и 3,5 (–1,0; 7,9) / 2,3 (–0,8; 5,4) мм рт. ст., соответственно. Линейный регрессионный анализ показал, что пол являлся независимым предиктором изменения АД в ответ и на гидрохлортиазид, и на лизиноприл. **Заключение:** Больные с АГ африканского происхождения характеризуются более выраженным снижением АД при лечении лизиноприлом, чем при лечении гидрохлортиазидом. Указанная закономерность была свойственна мужчинам, у женщин эффект указанных препаратов не различался.

Источник: *Gender difference in the response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic in hypertensive patients of African descent.*
Falconnet C., Bochud M., Bovet P., Maillard M., Burnier M.
Division of Hypertension and Vascular Medicine, CHUV, Lausanne, University Institute for Social and Preventive Medicine, Lausanne, Switzerland.
J Hypertens 2004 Jun; 22(6): 1213–20.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТАБАКОКУРЕНИЯ СРЕДИ МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

РЕЗЮМЕ

В исследовании изучалась распространенность курения среди молодых женщин в г. Омске. Выявлено, что частота курения среди молодых женщин с артериальной гипертензией и их здоровых сверстниц не различалась (26,1 и 23,1%, соответственно; p > 0,05). Среди причин закуривания и продолжения курения авторы выделяют стремление повысить свой престиж в компании сверстников и желание выглядеть более привлекательно. Для профилактики и прекращения курения предлагаются меры общественного характера: создание условий адекватной замены, атмосферы неприятия и представлений о курении как асоциальной, немодной, «некрасивой» привычке. При создании профилактических программ рекомендуется учитывать особенности причин закуривания у женщин.

Ключевые слова: курение, артериальная гипертензия, молодые, женщины.

ABSTRACT

The Prevalence of smoking among young women was studied in Omsk. The frequency of smoking among young women with arterial hypertension and their healthy contemporary did not distinguish (26,1 и 23,1%, respectively; p>0,05). Among the reasons of initiation and continuation of tobacco use the authors found the aspiration to enhance prestige among their contemporaries and desire to look like more attractively. For prevention and smoking cessation, the authors offered to create of adequate replacement condition, the atmosphere of aversion and representations about smoking as unsocial, unfashionable, «ugly» habit. The authors recommended to take into account the reasons of tobacco use initiation in women in prophylactic programs.

Key words: smoking, arterial hypertension, young women.

Г.И.Нечаева, М.И.Шупина, Е.Н.Логинова, С.С.Бунова

Омская государственная медицинская академия Росздрава

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Нечаева Галина Ивановна, *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ПДО ОмГМА*

Адрес: *Омск, ул. Красный Путь, 127*

Во всем мире увеличение доли хронических неинфекционных заболеваний в общей структуре потери трудоспособности и смертности связывают с изменением образа жизни людей, распространением неблагоприятных поведенческих факторов риска, таких как курение, снижение физической активности, нерациональное питание и увеличение употребления алкоголя, а также сопряженных с ними артериальной гипертензией (АГ), ожирением, дислипидемией. Безусловно, эти факторы риска являются общими для многих хронических заболеваний, при этом их сочетание у одного человека во много раз увеличивает риск развития того или иного патологического состояния. Согласно результатам эпидемиологических исследований, курение является ведущим и независимым фактором риска заболеваний системы кровообращения вообще и АГ в частности [1–5].

По прогнозам ВОЗ, при существующих на сегодняшний день темпах распространения курения в мире, к 2020 г. ежегодно будут преждевременно умирать 10 млн человек, а к 2030 г. курение станет одним из первых факторов, приводящих к преждевременной смерти [6, 7]. Особую тревогу у большинства исследователей вызывает рост распространенности табакокурения среди женщин репродуктивного возраста [6, 8–13]. Так, в странах Западной Европы и Канаде курит 25% женщин, несколько ниже распространенность табакокурения среди женщин США и стран Восточной Европы – 21 и 20% соответственно [6, 7]. Исследованиями последних лет (в том числе проводимых в рамках программы CINDI – Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme) было показано, что в России также курят до 25% молодых женщин [8–11, 20], причем начало курения нередко приходится на детский и подростковый возраст [7, 11, 14, 15].

С ростом табакокурения среди женщин нередко связывают неблагополучную демографическую ситуацию, поскольку курение отрицательно сказывается на здоровье будущих поколений. Во-первых, потому что потребле-

ние табака оказывает пагубное влияние на более чувствительный к токсическому и канцерогенному воздействию женский организм [10–12, 16]. А во-вторых, именно курение матери является примером для подражания [17]. По данным K.W.Griffin, et al., на курение среди подростков более существенное влияние оказывает пример их матерей, нежели отцов [18].

Однако, несмотря на важность проблемы, исследования, посвященные изучению распространенности пагубной привычки среди женщин, в том числе с АГ, до настоящего времени немногочисленны [17–19].

Цель исследования – изучение распространенности и интенсивности курения у молодых женщин с АГ, а также причин, по которым они начинают курить.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 252 студента, из них 111 девушек Омской государственной медицинской академии и Омского государственного педагогического университета в возрасте 18–25 лет (20,0 ± 0,27 лет) с АГ I–II степени (ВНОК, 2004). Размер выборки определялся согласно критериям описательного исследования со случайными выборками с учетом мощности исследования $(1 - \beta) = 0{,}90$; показателя статистической значимости $\alpha = 0{,}05$. Диагноз симптоматической АГ исключался на предшествующих этапах исследования. Группу сравнения составили 260 здоровых студентов тех же вузов, из них 115 девушек, сопоставимые по полу и возрасту, с неотягощенным по АГ семейным анамнезом. Необходимый объем выборки для обеспечения репрезентативности исследования был определен в количестве 512 человек. Сбор данных осуществлялся методом анкетирования на основе прямого опроса респондентов. В анкете были использованы закрытые вопросы (предлагались варианты ответа, из которых нужно было выбрать только один), содержащие ограниченное количество информации, однозначно сформулированные и представленные в доступной форме, в соответствии с особенностями эпидемиологического и социологического исследований. Оценка мотивации к отказу от курения и степени никотиновой зависимости проводилась на основе тестов, рекомендованных ГНИЦ профилактической медицины Министерства здравоохранения РФ [20]. В соответствии с современными критериями (система BRFSS), к курящим относили девушек, выкуривших за свою жизнь более 100 сигарет и курящих на настоящий момент [11].

Материалы исследования были подвергнуты статистической разработке с использованием непараметрических критериев. Накопление, корректировка, систематизация, статистический анализ исходной информации и визуализация полученных результатов проводились в электронных таблицах «Excel». Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA-6, возможностей MS Excel. Проверка нормальности распределения производилась с использованием методов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилки, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью критерия Левене. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде M ± SE, где M – среднее выборочное, SE – стандартная ошибка среднего. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Для проверки статистических гипотез применялись методы: для сравнения числовых данных двух независимых групп – U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения долей использовался метод углового преобразования Фишера, а также информационная статистика Кульбака 2I (Л.Закс, 1976).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты следует признать неутешительными. Так, обнаружена достаточно высокая распространенность табакокурения как среди девушек с АГ (26,1%), так и среди их здоровых сверстниц (23,1%, $p > 0{,}05$). Однако, учитывая молодой возраст респондентов, ориентироваться только на жесткие современные критерии курения (система BRFSS), согласно которым к «никогда не курившим» относятся лица, не выкурившие за свою жизнь 100 сигарет, не совсем правильно, поскольку даже небольшое количество выкуренных сигарет оказывает свое отрицательное влияние на молодой организм [11, 20]. В связи с этим, у студенток с АГ анализировалась также интенсивность курения. Доля девушек, курящих «изредка» (< 1 сигареты в неделю), составила 23,4%, а курящих «иногда» (> 1 сигареты в неделю, но не каждый день) – 27,9%. В группе сравнения – 26,1 и 27,3% соответственно. При этом никогда не курило около четверти девушек с АГ – 27,1% и представительниц группы сравнения – 26,4% ($p > 0{,}05$). Таким образом, распространенность курения среди девушек с АГ существенно не отличается от таковой среди их некурящих сверстниц (2I = 0,25; $p > 0{,}05$).

Вопрос о причинах становления табачной зависимости является предметом активного обсужде-

ния на страницах печати. Считается, что сознательное приобщение к курению у большинства женщин происходит вследствие стрессовых ситуаций. Иными словами, сигарета становится способом снятия напряжения [9, 11, 14, 16, 19, 21]. Изучение же причин курения юных особ женского пола свидетельствует о том, что курение помогает в создании имиджа современной женщины, способствует подержанию стройной фигуры, а в некоторых случаях помогает похудеть. Благодаря курению девушки хотят «выглядеть взрослыми, независимыми», а игра с сигаретой воспринимается ими как развлечение, в результате чего формируется восприятие курения как модной и связанной с весьма неопределенным риском для здоровья привычки [6, 13, 15, 20]. Этому способствует и общий настрой рекламных материалов, приучающих потребителя ассоциировать сигареты с респектабельной, интересной жизнью, красотой и хорошей фигурой, более того, широкое использование терминов «мягкие» или «легкие» сигареты создает у женщин иллюзию безопасности.

На основании собственных исследований мы склонны согласится со вторым предположением. Так, факторами, наиболее часто способствующими становлению табачной зависимости студентками назывались: «желание выглядеть более привлекательно» – 55,0% представительниц основной группы и 53,0% – группы сравнения ($p > 0,05$), «желание почувствовать себя современной, независимой» – 52,6 и 54,8%, соответственно ($p > 0,05$). С меньшей частотой были названы такие причины как «стрессовые ситуации» – 36,9 и 39,1% ($p > 0,05$), «любопытство» – 30,6 и 27,8% ($p > 0,05$), «желание быть как все» – 36,9 и 37,4%, соответственно ($p > 0,05$). Интересно отметить, что только десятая часть респонденток обеих групп охарактеризовала причину курения как «сформировавшуюся привычку» (12,6 и 15,7%; $p > 0,05$). При более детальном анализе ответов обнаружено, что к причинам закуривания как молодые девушки с АГ, так и их здоровые сверстницы относят, в первую очередь, курение ближайшего окружения – 51,4 и 64,3% ($p > 0,05$), при этом, полагая, что курение позволяет иметь больше друзей и обеспечивает возможность быть принятой в компанию – 53,0 и 64,0%, соответственно ($p > 0,05$). Навязывание курения теле- и киноиндустрией также стимулирует девушек к тому, чтобы попробовать закурить. В частности, большинство опрошенных указали на то, что видели курящих киногероев и хотели следовать их примеру (51,4 и 56,5%; $p > 0,05$). Более трети респондентов обеих групп подчеркнули, что в любое время можно встретить рекламную информацию сигарет и в Интернете (33,3 и 36,5%; $p > 0,05$). Кроме того, именно в молодежной среде распространено использование брендов известных табачных компаний. Так, покупают одежду или другие вещи с логотипом той или иной табачной компании – 32,4 девушек с АГ и 33,9% их здоровых сверстниц; соответственно хотели бы носить одежду с логотипом той или иной табачной компании – 45,9 и 44,3 % ($p > 0,05$). Более того, в среднем от 13,5 до 17,4% студенток обеих групп используют участие в рекламных акциях производителей сигаретной продукции как источник заработка.

Изучение степени никотиновой зависимости показало, что, как правило, у большинства молодых девушек с АГ и их здоровых сверстниц наблюдается «очень слабая» и «слабая» зависимость – 82,0 и 80,0 % случаев ($p > 0,05$). Тогда как «средняя» и «высокая» степень зависимости выявлены в 18,0 и 20,0% случаев, соответственно. «Очень высокой» никотиновой зависимости в обеих группах не наблюдалось вовсе. Итак, зависимость от курения носит в большей степени поведенческий характер.

И последнее, негативное влияние оказывает также пассивное курение, которое наносит вред не только самому курящему, но и окружающим его людям (environmental tobacco smoker), вдыхающим табачный дым, разница может быть лишь только в экспозиции (интенсивности) [4, 5, 20, 22]. Пассивное курение в целом расценивают как важный фактор риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Даже при пассивном курении наблюдается повышение артериального давления, как у молодых мужчин, так и у женщин [23]. В странах, сумевших ограничить число курящих и жестко регламентировавших курение в общественных местах, смертность на 100 тыс. населения резко снизилась. Улучшение показателя произошло в Австралии на 40%, в США – на 25, в Германии – на 17, в Японии – на 12,5, в Швеции и Ирландии – на 10% [4, 11].

В соответствии с нашими наблюдениями, на вопрос о пребывании в одном помещении с курящими людьми в течение последних семь дней положительно ответили 93,7 и 93,9% ($p > 0,05$) представительниц обеих групп; находились в одном автомобиле с курящими людьми – 82,9 и 65,2% девушек соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, более половины всех опрошенных указали на наличие хотя бы одного курильщика в семье (60,4 и 51,3%; $p > 0,05$).

Между тем в ответах молодых женщин прослеживается позитивная перспектива. Признают вред пассивного курения абсолютное большинство рес-

понденток обеих групп (93,9 и 93,0%; $p > 0,05$). Уверены, что курение ухудшает состояние здоровья (55,9 и 68,7%; $p > 0,05$). Примерно 4/5 всех опрошенных (от 73,8 до 81,3%; $p > 0,05$) собираются бросить курить в будущем.

Причинами, ради которых девушки готовы расстаться с пагубной привычкой, являются «решение стать матерью», «ухудшение внешнего вида», «неприятный запах». Более того, у большинства девушек имеется «сильное» желание отказаться от курения, «будь это легко и просто» – 69,8 и 63,9% ($p > 0,05$). Тем не менее факт, что четверть молодых девушек с АГ и их здоровых сверстниц в ближайшее время не планируют отказаться от курения, даже при условии простоты осуществления этой цели (27,9 и 23,5%) не может не настораживать.

Таким образом, согласно проведенному исследованию, распространенность курения как среди молодых женщин с АГ, так и их здоровых сверстниц следует признать высокой. В связи с этим, сложно оценить роль курения в механизмах возникновения АГ у молодых, однако, в любом случае, признать пагубную привычку саногенной нельзя. В связи с отсутствием у девушек высокой никотиновой зависимости, главной причиной закуривания и продолжения курения являются стремление повысить свой престиж в компании сверстников, желание выглядеть более привлекательно, чему способствует общий настрой рекламных материалов. Учитывая выраженную поведенческую зависимость от курения, требуются новые программы для борьбы с курением, направленные, в первую очередь, на помощь молодым женщинам в решении проблемы взаимоотношений, поиск других ценностей в жизни и приоритетов красоты. Первоочередные меры по профилактике и прекращению курения среди девушек должны заключаться в мерах общественного характера – не запрещение, а создание условий адекватной замены, атмосферы неприятия и представления о курении как асоциальной, немодной, «некрасивой» привычке. При создании профилактических программ следует также учитывать половые различия в связи с особенностями причин закуривания у женщин. Широкое воздействие на женский организм пассивного курения должно также стать призывом к жестким и эффективным мерам по борьбе с курением в общественных местах с целью охраны здоровья женщин и в том числе будущих поколений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. 2004 г. М.: Медицина, 2004; 10–1.
2. Оганов Р.Г., Деев А.Д., Жуковский Г.С. и др. Влияние курения на смертность от хронических неинфекционных заболеваний по результатам проспективного исследования. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 1998; 3: 27–32.
3. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы. М.: 4ТЕ-Арт, 2004; 62–9.
4. Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия. СПб.: РЕНКОР, 2001; 166–75.
5. Волков В.С., Поздняков Ю.М. Лечение и профилактика гипертонической болезни. М.: Медицина, 1999; 91–95.
6. Marshall L., Schooley M., Ryan H., et al. Youth tobacco surveillance – United States, 2001–2002. MMWR Surveill Summ 2006; 19(55): 1–56.
7. WHO Technical Report Series 862. Hypertension Control Report of a WHO expert Committee. Geneva, 1996.
8. Оганов Р., Бубнова М. Образ жизни и атеросклероз. Врач 2006; 3: 3–7.
9. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность курения в России. Результаты обследования представительной национальной выборки населения. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 1998; 3: 9–12.
10. Бабанов С.А. Эпидемия табакокурения. Врач 2006; 3: 42–5.
11. Камардина Т.В., Глазунов И.С., Соколова Л.А. и др. Распространенность курения среди женщин России. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2002; 1: 7–12.
12. Радбиль О.С., Комаров Ю.М. Курение. М.: Медицина, 1988; 2–8.
13. Warren C.W., Jones N.R., Eriksen M.P. Patterns of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults. Lancet 2006; 4; 749–53.
14. Андреева Т. Помощь курильщикам в прекращении курения: Практическое руководство для работников здравоохранения. Киев, 2002; 146.

15. Глобальный опрос молодежи о табаке – 2006 [Электронный ресурс]: http://adic.org.ua/nonsmoking/sem-adic/media/qyts.htm
16. Fielding J.E. Smoking and women: Tragedy of the majority. N Engl J Med 1987; 317: 1343–5.
17. O'Byrne D. Курение в Европе. Профилактика неинфекционных болезней: опыт и перспективы. Под ред. Е. Лепарского. ВОЗ, Женева, 1991; 127–38.
18. Griffin K.W., Botvin G.J., Doyle M.M., et al. A Six-Year Follow-Up Study of Determinants of Heavy Cigarette Smoking Among High-School Seniors. J Behavioral Med 1999; 22(3): 12–5.
19. Смирнова И.П., Кваша Е.А., Горбась И.М. и др. Динамика профиля риска в популяции женщин трудоспособного возраста (15-летнее наблюдение). Украинский кардиологический журнал 2004; 5: 27–34.
20. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Еганян Р.А. и др. Школа Здоровья для пациентов с артериальной гипертонией: Информационно-методическое пособие для врачей. М.: ГНИЦ Проф. Мед. МЗР, 2002; 53–65.
21. Ильин Е.П. Дифференциальная психология мужчины и женщины. СПб.: Питер, 2002; 202–9.
22. Mahmud A., Feely J. Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults-influence of gender. Br J Clin Pharmacol 2004; 57(1): 37–43.
23. Tredaniel J., Savinelli F., Vignot S., et al. The consequences of passive smoking in adults. Rev Mal Respir 2006; 23: 67–73.

■ **Кардиология 2007. Образовательный форум.**

12 – 14 февраля 2007 г.
Россия, г. Москва
http://www.cardiosite.ru

■ **Первый всемирный конгресс по противоречиям в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.**

28 июня – 1 июля 2007 г.
Германия, г. Берлин
http://www.comtecmed.com/ccare

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

РЕЗЮМЕ

Изучали этнические различия в проявлениях метаболического синдрома (МС) у женщин русской (n = 67, возраст 53,9 ± 0,91 года) и корейской (n = 33; 55,6 ± 1,21 года) национальности, проживающих в Сахалинской области. Показано, что у женщин русской национальности индекс массы тела, уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов был выше. Напротив, уровень липопротеидов высокой плотности был заметно ниже аналогичного показателя у кореянок. Нарушение толерантности к глюкозе в этнических группах встречалось одинаково часто. В то же время уровень базального инсулина, а также лептина был достоверно выше у русских женщин. У пациенток обеих групп зарегистрирован ригидный циркадный профиль частоты сердечных сокращений (циркадный индекс <1,2) с более высокими ночными показателями как минимальной, так и максимальной ЧСС у русских женщин в сравнении с кореянками. Анализ показателей вариабельности сердечного ритма установил преобладание симпатической активности преимущественно у пациенток русской национальности. При этом скорость утреннего подъема АД, напротив, имела более высокие значения у кореянок.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, липидный профиль, вариабельность сердечного ритма, вариабельность артериального давления.

ABSTRACT

Ethnic differences in manifestation of metabolic syndrome (MS) in women of Russian (n = 67, mean age 53,9 ± 0,91 years) and Korean (n = 33, 55,6 ± 1,21 years) nationalities, living in Sakhalin region were studied. It was demonstrated, that body mass index (BMI), the level of total cholesterol, low density lipoprotein and triglycerides in women of Russian nationalities was higher. On the contrary, the level of high density lipoprotein was noticeably lower in Koreans. Disturbance of glucose tolerance in ethnic groups met equally often. At the same time, the level of basal insulin and leptin was significant higher in Russians. In patients of both groups were noticed rigid circadian profile of heart rate (HR) (circadian index <1,2) with higher both minimal and maximum night HR in Russians in comparison with Koreans. Analysis of HR variability defined predominance of sympathetic activity predominantly in patients of Russian nationality. However, the speed of morning blood pressure rise was higher in Koreans.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, lipid profile, variability of cardiac rhythm, variability of blood pressure.

В.А.Невзорова[1], Е.А.Абрамов[2], О.В.Настрадин[1]

[1] Владивостокский государственный медицинский университет;
[2] Холмская центральная районная больница, Сахалинская область

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Невзорова Вера Афанасьевна, *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ФПК Владивостокского государственного медицинского университета*

Адрес: *690950 Приморский край, Владивосток, пр. Острякова, 2*

Эпидемиологические исследования внесли большой вклад в признание того, что метаболический синдром (МС) следует рассматривать, с одной стороны, как целостное нарушение обмена веществ, а с другой – как важнейший фактор, способствующий развитию заболеваний, связанных с атеросклерозом [1, 2]. Три проспективных исследования, проведенные в Австралии, Финляндии, Франции, показали, что у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе имеется достоверная прямая связь между уровнем в крови инсулина и вероятностью развития ишемической болезни сердца (ИБС) в будущем [1, 3, 4]. При метаанализе результатов ряда эпидемиологических исследований выявлена еще одна интересная зависимость: положительная корреляция между уровнем инсулина натощак и наличием артериальной гипертензии (АГ) [5, 6]. В отличие от большинства этнических групп в японской популяции установлена взаимосвязь гиперинсулинемии и гипертриглицеридемии, сочетающейся с низким уровнем холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у лиц обоего пола, а также с концентрацией общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [2].

При проведении национального исследования состояния здоровья населения Кореи были изучены распределение индекса массы тела (ИМТ), взаимосвязь ИМТ и распространенности АГ и сахарного диабета (СД) [7]. Риск развития АГ и СД у корейского населения увеличивался при достижении ИМТ 21,9–23,8 кг/м^2, что гораздо ниже рекомендуемого ВОЗ в настоящее время порогового значения для избыточной массы тела (25 кг/м^2) и ниже ИМТ, предлагаемого в проекте MONICA (26,4 кг/м^2). Аналогичное эпидемиологическое исследование, проведенное в Китае, показало, что распрост-

раненность СД II типа, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и МС прогрессивно нарастала при увеличении ИМТ более 23 кг/м^2 [8]. На Международном конгрессе по определению критериев метаболического синдрома IDF (Международная федерация диабета) в 2005 г. были установлены пороговые значения объема талии для женщин различных этнических групп. Так, пороговое значение объема талии для женщин европейского, китайского и южно-азиатского происхождения составило ⩾ 80 см, а для женщин японского происхождения ⩾ 90 см.

Общим для всех южно-азиатских популяций с высоким риском ИБС является сочетание абдоминального ожирения, гиперинсулинемии и высокой распространенности СД II типа (19–25% по сравнению с 4 и 9% в Европе и США соответственно) [1]. При анализе результатов эпидемиологических исследований, проведенных в странах Южной Азии, обращают на себя внимание две особенности: во-первых, половые различия в степени риска развития ИБС выражены в меньшей степени, чем среди европейцев; во-вторых, смертность среди южно-азиатских мужчин и женщин составляет 1,5% от всего населения, при этом данная тенденция не снижается на протяжении нескольких десятилетий. Такие этнические различия особенно велики среди молодого населения, у которых отмечается крайне высокая степень риска ИБС [4, 9]. Установлена достоверная связь между АГ и ожирением у женщин. Это показала общенациональная скрининговая программа Community Hypertension Evaluation Clinic, которая охватила 399 416 женщин (356 091 белой расы и 38 325 черной расы). В этом исследовании избыточная масса тела определялась как 125% и более от желательной массы тела, АГ – как наличие диастолического артериального давления выше 95 мм рт. ст. Установлено, что белые женщины с избыточной массой тела в возрасте 20–39 лет имеют АГ с частотой 111 : 1000, по сравнению с 41 : 1000 у женщин с нормальной массой тела, в возрастной группе 40–64 лет – соответственно 353 : 1000 и 222 : 1000. У женщин черной расы соответствующие показатели были равны 201 : 1000 и 102 : 1000 в возрасте 20–39 лет и 539 : 1000 и 412 : 1000 в возрасте 40–64 лет [10]. Таким образом, имеющийся опыт исследований свидетельствует о наличии различий в проявлении МС и его связи с сердечно-сосудистой патологией и СД у лиц различной этнической принадлежности.

Цель настоящего исследования – выяснить этнические различия в проявлениях МС у женщин русской и корейской национальности, проживающих в Сахалинской области.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Население Сахалинской области, согласно итогам Всероссийской переписи 2002 г., составляет 546 695 человек. Среди них преобладают представители славянской этнической принадлежности. В то же время корейская диаспора Сахалинской области является одной из самых многочисленных в Российской Федерации и составляет 29 592 человека. В нашем исследовании принимали участие женщины русской и корейской национальности (мигранты из Южной Азии 2-3-го поколения).

Обследованы 100 женщин с МС, в том числе 67 женщин русской национальности (средний возраст 53,9 ± 0,91 года) – 1 группа и 33 женщины корейской национальности (средний возраст 55,6 ± 1,21 года) – 2 группа. Клинические критерии диагноза МС, АГ и СД устанавливали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [10].

Клиническое обследование больных включало определение ИМТ по Кетле, объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ), а также их отношения (ОТ/ОБ). Всем обследованным, не имеющим СД II типа, проведен тест толерантности к глюкозе через 120 мин после приема 75 г глюкозы. Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом. НТГ считали, если базальный уровень глюкозы не превышал 6,7 ммоль/л, уровень глюкозы в крови после нагрузки находился в пределах 7,8–11,1 ммоль/л. Наличие чувствительности периферических тканей к инсулину определяли непрямым методом на планшетном фотометре Мультитскан EX (Labsystems, Финляндия) с использованием тест-систем инсулин ELISA производства «DRG INTERNATIONAL INC» (США). Иммунореактивный инсулин (ИРИ) в венозной крови определяли натощак и через 120 мин после пероральной нагрузки 75 г глюкозы. За норму принимали колебания концентрации инсулина в сыворотке крови от 5,3 до 25 мкЕД/мл. Увеличение уровня ИРИ натощак более 25 мкЕД/мл расценивалось как базальная гиперинсулинемия, также гиперинсулинемию диагностировали при уровне ИРИ через 2 ч после нагрузки глюкозой выше 25–28 мкЕД/мл. Уровень лептина определяли натощак при помощи тест-систем лептин ELISA производства «DRG INTERNATIONAL INC» (США). При увеличении у пациентов уровня лептина натощак более 25 мкЕД/мл диагностировали гиперлептинемию.

Кровь для изучения липидного спектра получали утром после 12-часового голодания. Уровень ХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП определяли с помощью биохимического полианализатора «Cobas Mira».

Суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления (АД) выполняли в течение 24 ч портативным комплексом «Кардиотехника 4000 АД» («Инкарт», Санкт-Петербург) [11]. Расчет показателей, характеризующих временной и спектральный анализ 24-часовой записи ЭКГ, проводился в 5-минутные отрезки времени с шагом 1 мин, отдельно за дневные и ночные периоды. АД регистрировалось с интервалом 15 мин днем и 30 мин ночью. Интерпретация результатов основывалась на рекомендациях Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества по кардиостимуляции и электрофизиологии [12].

Расчет показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) проводили с учетом последовательных интервалов R–R синусового происхождения длительностью 300 сек шагом 1 мин и вычислением стандартных временных параметров в дневные и ночные периоды. Оценивали следующие временные и спектральные показатели ВСР: средняя продолжительность R–R интервалов (RRNN – величина, обратная средней частоте сердечных сокращений – ЧСС), мс; стандартное отклонение интервалов R–R на всей записи ЭКГ (SDNN), мс; квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов N–N (нормальных интервалов R–R) (RMSSD), мс; процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов R–R, различающихся более чем на 50 мс (pNN50%). Спектральный анализ осуществляли с помощью метода быстрого преобразования Фурье с расчетом спектральной плотности мощности по следующим частотным диапазонам: очень низкие частоты (VLF) – 0,0033–0,04 Гц, низкие частоты (LF) – 0,04–0,15 Гц, высокие частоты (HF) – 0,15–0,4 Гц. Рассчитывали также общую мощность спектра (ТР) и отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей (LF/HF). Вычисляли также значения мощности низко- и высокочастотного компонентов спектра, выраженные в нормализованных единицах (LFn, HFn).

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате «Aloka SSD-1100» (Япония), 3,5 МГц в М – модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. В парастернальном продольном сечении у всех обследуемых определяли конечный диастолический размер (КДР) и конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический размер (КСР) и конечный систолический объем (КСО), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП).

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) рассчитывали по формуле: ММЛЖ = 1,04 × × ((ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР)3) – (КДР)3)~ 13,6.

Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м^2): ИММЛЖ = ММЛЖ/S, где S – площадь поверхности тела (в м^2).

За критерии диагностики гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) принимали Фрамингемские критерии для женщин, когда ИММЛЖ составляет более 110 г/м^2. Относительную толщину стенок (ОТС) левого желудочка определяли по формуле: ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР. Глобальную систолическую функцию левого желудочка оценивали по фракции выброса (ФВ, в %) и укорочению переднезаднего размера левого желудочка – фракции укорочения (в %).

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы «Statistica 5,5». Для всех переменных определяли показатели вариационной статистики: среднюю (М) и ошибку средней (± m). При анализе использовали *t*-критерий Стьюдента для параметров с нормальным распределением. В случае отклонения от нормального использовали критерий Вилкоксона для сопряженных переменных, критерий Манна–Уитни для независимых переменных. Анализ взаимосвязей проводили с помощью корреляционного анализа методом Спирмена. Достоверными считались различия, при которых коэффициент доверительной вероятности (*p*) был ниже 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По показателям липидного спектра плазмы крови и антропометрическим индексам все пациентки имели абдоминальный тип ожирения, гипертриглицеридемию, повышенное содержание общего ХС, ЛПНП, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) (*табл. 1*). Характер дислипидемии не различался в обеих группах, но русские женщины с МС по сравнению с кореянками имели достоверно наиболее низкий уровень ЛПВП (1,22 ± 0,04 ммоль/л; p = 0,005) и самый высокий уровень ХС (6,69 ± ±0,2 ммоль/л), ТГ (2,32 ± 0,25 ммоль/л), ЛПНП (4,37 ± 0,24 ммоль/л). Важно отметить, что в группе русских женщин индекс атерогенности (ИА) был достоверно выше (4,71 ± 0,24; p = 0,002), чем у женщин корейской национальности, за счет снижения уровня ЛПВП. Именно этому типу дислипидемии (гипоальфахолестеринемия в сочетании с гипертриглицеридемией) в последнее время придают большое значение в связи с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 1

Содержание липидов, глюкозы, инсулина, лептина в сыворотке крови и антропометрические показатели в исследуемых группах

Показатель	1 группа – русские женщины (n = 67)	2 группа – кореянки (n = 33)	p
Общий ХС, ммоль/л	6,69 ± 0,2	6,21 ± 0,19	0,12
ТГ, ммоль/л	2,32 ± 0,25	1,84 ± 0,1	0,18
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22 ± 0,04	1,45 ± 0,07*	0,005
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,37 ± 0,15	3,94 ± 0,2	0,096
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,04 ± 0,11	0,78 ± 0,04	0,12
ИА	4,71 ± 0,24	3,54 ± 0,24*	0,002
ИМТ, кг/м^2	37,51 ± 0,64	30,7 ± 0,74*	0,00001
ОТ, см	109,33 ± 1,21	95,15 ± 1,72*	0,00001
ОБ, см	114,7 ± 1,4	99,7 ± 1,36*	0,00001
ОТ/ОБ	0,96 ± 0,01	0,95 ± 0,01	0,86
Базальный уровень глюкозы, ммоль/л	5,27 ± 0,23	4,93 ± 0,26	0,35
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	6,27 ± 0,33	7,06 ± 0,47	0,17
Базальный уровень инсулина, мкЕД/мл	17,7 ± 2,2	12,02± 1,45*	0,04
Постпрандиальный инсулин, мкЕД/мл	46,54 ± 7,38	55,68 ± 7,68	0,4
Лептин, мкЕД/мл	37,12 ± 7,56	16,25 ± 4,15*	0,03

Примечание.
Здесь и в табл. 2–4, 6 звездочкой отмечены достоверно ($p < 0,05$) различающиеся показатели между группами.

Согласно антропометрическим индексам, пациентки корейской национальности имели ожирение легкой и средней степени тяжести (ИМТ 30,7 ± ± 0,74 кг/м^2), у русских женщин ИМТ достоверно отличался от такового у кореянок (37,51 ± 0,64 кг/м^2; $p < 0,00001$). Русские женщины с МС имели более высокие показатели ОТ и ОБ ($p < 0,00001$). Отношение ОТ/ОБ в исследуемых группах статистически не различалось. Абдоминальное ожирение в сочетании со снижением уровня ЛПВП и увеличением концентрации атерогенных липопротеидов с большой молекулярной массой приводит к повышению вязкости плазмы, росту общего периферического сосудистого сопротивления и поддержанию высокого уровня АД у пациенток обеих групп, что представляет неблагоприятную в прогностическом аспекте комбинацию [10, 13]. Следует указать, что с повышением уровня ТГ отмечается достоверное увеличение ОТ у женщин корейской национальности ($r = 0,37$; $p = 0,03$).

Результатом инсулинорезистентности в периферических тканях является сниженная утилизация глюкозы, которая в дальнейшем может проявиться НТГ. В нашем исследовании НТГ было выявлено у 52,7% обследованных женщин. При этом НТГ чаще отмечалось у женщин корейской национальности (30,3%), чем у русских (22,4%). Базальный уровень инсулина у русских женщин был достоверно выше (17,7 ± 2,2 мкЕД/мл; $p = 0,04$), чем у кореянок, уровень постпрандиального инсулина в исследуемых группах достоверно не различался. Базальный уровень инсулина у русских женщин положительно коррелировал с показателями «нагрузки давлением» для систолического артериального давления – САД ($r = 0,85$; $p = 0,001$) и для диастолического артериального давления – ДАД ($r = 0,73$; $p = 0,015$).

Одним из нарушений при МС является снижение чувствительности центра насыщения гипоталамуса к лептину, несмотря на то что концентрация его в крови повышена. По аналогии с инсулинорезистентностью может быть сформулировано понятие лептинорезистентности, возможной причиной которой является дефект гипоталамических рецепторов. В нашем исследовании уровень лептина у русских женщин (37,12 ± 7,56 мкЕД/мл; $p = 0,03$) достоверно превышал показатель у представительниц корейской национальности, что свидетельствует о возможном существовании причинной связи между гиперлептинемией и повышением активности симпатической нервной системы у русских пациенток, имеющих наиболее высокие показатели абдоминального ожирения.

Известно, что нарушение регуляции автономной вегетативной функции ассоциируется с увели-

чением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД и АГ, а также неблагоприятным прогнозом в развитии сердечно-сосудистых событий [14]. В исследованиях последних лет получены убедительные доказательства в пользу существования нарушений вегетативного контроля над деятельностью сердца у больных эссенциальной АГ [1, 13, 14]. Установлено наличие достоверной связи между развитием нарушений сердечного ритма, типом ремоделирования левого желудочка и АГ [14, 15]. Остается спорным вопрос о причинно-следственной связи вегетативного дисбаланса и АГ. По мнению многих авторов [16, 17], лишь ГЛЖ и злокачественные желудочковые аритмии могут играть существенную роль в качестве предикторов внезапной сердечно-сосудистой смерти при АГ. Примечательно, что патогенез аритмий в этом случае в большей степени связан не с электрофизиологическими нарушениями в гипертрофированных мышечных волокнах, а со степенью гипертензии и фиброза [4].

Результаты исследования динамики ЧСС в исследуемых группах представлены в *табл. 2.* Как видно, у пациенток обеих групп зарегистрирован ригидный циркадный профиль ЧСС с наихудшим показателем у больных первой группы, что является признаком развития вегетативной денервации [18]. Динамика ЧСС характеризовалась достоверным повышением минимальной и максимальной ЧСС ночью у русских женщин в сравнении с представительницами корейской национальности. Распределение величины показателей по группам отражает более высокую активность симпатического отдела автономной нервной системы, имеющую неблагоприятное прогностическое значение у русских пациенток с МС.

Результаты исследования ВСР представлены в *табл. 3.* Как видно, ВСР в группе русских пациенток была более низкой по сравнению с таковой у кореянок. В группе русских женщин отмечены достоверно более низкие значения временного показателя SDNN по сравнению с больными второй группы (127,05 ± 4,12 и 146,5 ± 6,38 мс соответственно; $p = 0,01$). При оценке спектральных характеристик ВСР в исследуемых группах нами отмечены достоверно более низкие значения HFn у пациенток первой группы по сравнению с пациентками второй группы ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении активности парасимпатического звена нервной системы в регуляции сердечного ритма. Вместе с тем у русских женщин отмечено повышение активности симпатической нервной системы, что выразилось в достоверно более высоких значениях показателей LFn (64,27 ± 1,48 и 59,5 ± 2,04 соответственно; $p = 0,05$). Заслуживает внимания анализ показателей ВСР, отражающих прогрессивное снижение суммарного абсолютного уровня активности регуляторных систем, а также снижение индексов активности парасимпатического звена вегетативной регуляции и степени преобладания симпатического звена над парасимпатическим у русских женщин. Подобная динамика показателей типична для развития диабетической вегетативной нейропатии и АГ [13].

Таким образом, выявленная вегетативная дисфункция в рассматриваемых группах зависит от наличия ожирения и нарушения углеводного обмена, что клинически ассоциируется с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти [12].

Усредненные по времени 24-часовые и дневные значения САД и ДАД у русских и корейских

Таблица 2

Динамика ЧСС в исследуемых группах

Показатель	1-я группа – русские женщины (n = 67)	2-я группа – кореянки (n = 33)	p
ЦИ	1,17 ± 0,01	1,19 ± 0,01	0,19
ЧСС днем, в минуту			
Средняя	116,24 ± 2,31	115,03 ± 3,51	0,82
Минимальная	55,43 ± 1,23	54,33 ± 1,01	0,56
Максимальная	75,18 ± 1,39	71,55 ± 1,76	0,12
ЧСС ночью, в минуту			
Средняя	86,52 ± 1,78	82,42 ± 2,72	0,2
Минимальная	56,39 ± 1,03	52,94 ± 1,26*	0,05
Максимальная	64,01 ± 1,1	59,64 ± 1,41*	0,02

Примечание. ЦИ – циркадный индекс.

Таблица 3

Показатели ВСР в исследуемых группах

Показатель	1-я группа – русские женщины (*n* = 67)	2-я группа – кореянки (*n* = 33)	*p*
Сутки			
SDNN, мс	127,05 ± 4,12	146,55 ± 6,83*	0,01
VLF, мс^2	1039,26 ± 70,57	1222,33 ± 112,6	0,21
LF, мс^2	283,37 ± 30,65	265,07 ± 42,19	0,73
HF, мс^2	115,48 ± 11,77	119,09 ± 19,86	0,84
LF/HF	2,78 ± 0,16	2,35 ± 0,13	0,08
LFn,	69,79 ± 1,05	66,9 ± 1,09	0,09
HFn,	28,21 ± 1,05	31,1 ± 1,09	0,09
TP, мс^2	1423 ± 93,32	1533 ± 155,74	0,52
День			
VLF, мс^2	1051,73 ± 70,6	1210,13 ± 119,19	0,23
LF, мс^2	265,67 ± 27,99	251,13 ± 35,1	0,76
HF, мс^2	101,37 ± 10,15	116,57 ± 21,67	0,47
LF/HF	2,98 ± 0,18	2,5 ± 0,14	0,09
LFn,	71,81 ± 1,01	69,8 ± 1,01	0,22
HFn,	26,19 ± 1,01	28,2 ± 1,01	0,22
TP, мс^2	1381 ± 95,0	1562,23 ± 147,1	0,29
Ночь			
VLF, мс^2	1113,76 ± 86,9	1247,43 ± 124,28	0,38
LF, мс^2	336,53 ± 45,88	301,4 ± 68,14	0,67
HF, мс^2	157,98 ± 21,01	128,97 ± 20,51	0,39
LF/HF	2,56 ± 0,17	2,36 ± 0,22	0,34
LFn,	64,27 ± 1,48	59,5 ± 2,04*	0,05
HFn,	37,3 ±1,48	38,5 ± 2,04*	0,05
TP, мс^2	1539,5 ± 113,35	1648,77 ± 189,06	0,6

женщин достоверно между собой не различались (*табл. 4*). Уровень ночного САД и ДАД в исследуемых группах достоверно не различался, но у кореянок показатели ночного САД и ДАД были выше, чем у русских женщин.

Суточные показатели «нагрузки давлением» для САД и ДАД в исследуемых группах существенно не различались, равно как и показатели в дневные и ночные часы (см. *табл. 4*).

В последнее время стала актуальной задача определения степени ночного снижения АД, как фактора повышения риска сердечно-сосудистых осложнений. В нашем исследовании этот показатель для САД у кореянок был достоверно ниже (3,68 ± 2,03%; $p = 0,03$), чем у русских (7,96 ± 0,95%), за счет преобладания лиц с устойчивым повышением ночного АД и уменьшения количества дипперов (*табл. 5*).

Фрамингемское эпидемиологическое исследование показало, что время максимального риска внезапной смерти приходится на утренние часы (с 7.00 до 9.00 ч), минимального риска – на период с 9.00 до 13.00 ч. Риск внезапной смерти в утренние часы в среднем на 70% выше по сравнению с остальным периодом суток [19]. Скорость утреннего подъема АД, являясь интегральным показателем, зависит только от величины и времени роста АД, на него не оказывают влияния ни суточный ритм, ни абсолютные цифры АД, которые не всегда являются максимальными в утренние часы. В нашем исследовании кореянки имели достоверно выше показатель скорости утреннего подъема АД (34,51 ± ± 5,81, $p = 0,03$), чем русские женщины.

Данные о морфометрических показателях левого желудочка и его сократительной способности у обследованных лиц представлены в *табл. 6*. Величины ТЗСЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ у женщин корейской национальности достоверно уступали таковым у русских пациенток с МС (ТЗСЛЖ:

Таблица 4

Показатели суточного мониторирования АД в исследуемых группах

Показатель СМАД	САД		*p*	ДАД		*p*
	1-я группа – русские женщины (*n* = 67)	2-я группа – кореянки (*n* = 33)		1-я группа – русские женщины (*n* = 67)	2-я группа – кореянки (*n* = 33)	
Сутки						
Среднее АД	130,22 ± 2,48	134,38 ± 3,73	0,43	74,6 ± 1,5	78,0 ± 1,7	0,19
ИВ АД, %	47,59 ± 3,74	49,17 ± 5,39	0,81	27,9 ± 3,08	28,9 ± 4,63	0,85
СНС АД, %	7,96 ± 0,95	3,68 ± 2,03*	0,03	9,98 ± 1,26	8,22 ± 1,73	0,42
ИП АД, мм/ч	241,7 ± 38,64	283,9 ± 55,43	0,54	75,1 ± 16,3	82,7 ± 17,7	0,78
СУП АД %	23,57 ± 2,09	34,51 ± 5,81*	0,03	22,6 ± 2,58	30,9 ± 7,31	0,18
День						
Среднее АД	135,97 ± 2,47	137,38 ± 3,71	0,75	78,8 ± 1,52	81,6 ± 1,72	0,27
Вар. АД	16,98 ± 0,6	18,29 ± 1,15	0,26	12,9 ± 0,41	12,8 ± 0,86	0,88
ИВ АД, %	45,28 ± 3,88	44,93 ± 6,02	0,96	28,51 ± 3,5	30,2 ± 4,89	0,78
ИП АД, мм/ч	165,8 ± 29,06	188,7 ± 43,88	0,66	58,7 ± 13,6	62,0 ± 15,4	0,89
Ночь						
Среднее АД	124,46 ± 2,49	131,38 ± 3,75	0,12	70,4 ± 1,48	74,5 ± 1,68	0,1
Вар. АД	12,77 ± 0,71	13,69 ± 1,44	0,52	9,68 ± 0,4	10,1 ± 0,77	0,59
ИВ АД, %	65,1 ± 4,36	67,93 ± 5,76	0,7	38,4 ± 4,23	42,1 ± 5,82	0,61
ИП АД, мм/ч	86,71 ± 12,81	104,7 ± 18,64	0,42	26,5 ± 5,44	31,0 ± 5,78	0,62

Примечание.
Вар. АД – вариабельность АД; ИВ АД – индекс времени АД; СУП АД – скорость утреннего подъема АД; ИП АД – индекс площади АД; СНС АД – степень ночного снижения АД.

p = 0,07, ТМЖП: p = 0,003, ММЛЖ, ИММЛЖ: p = 0,0001). Значения КДР, КСР, КДО, КСО, УО у русских женщин достоверно превышали подобные величины у представительниц корейской группы (p < 0,05). Значительных различий величин ОТС, ФВ, ЛП у пациенток обследованных групп не выявлено (p > 0,05). Отмечена положительная корреляционная связь у русских больных между ММЛЖ и ИМТ (r = 0,40, p = 0,04), ОТ (r = 0,39, p = 0,04), ИА (r = 0,48, p = 0,02), а также отрицательная связь с показателями ВСР: SDNN (r = –0,38, p = 0,05), HF (r = –0,38, p = 0,05), VLF (r = –0,40, p = 0,04) и ФВ (r = –0,39, p = 0,05). У кореянок достоверных корреляционных связей между рассматриваемыми показателями не выявлено.

В то же время у женщин корейской национальности антропометрические показатели положительно коррелировали с базальным уровнем глюкозы (r = 0,47; p = 0,005), показателями ТГ (r = 0,37; p = 0,03), ЛПНП (r = 0,47, p = 0,006), ЛПОНП (r = 0,36; p = 0,03), средними значениями САД (r = 0,41; p = 0,02). Установлена отрицатель-

Таблица 5

Структурный состав групп (в %) обследованных по степени ночного снижения САД и ДАД

Показатель	САД		ДАД	
	1-я группа – русские женщины (*n* = 67)	2-я группа – кореянки (*n* = 33)	1-я группа – русские женщины (*n* = 67)	2-я группа – кореянки (*n* = 33)
Дипперы	41,8	24,2	34,4	45,4
Нон-дипперы	40,3	36,4	35,8	27,3
Овер-дипперы	3,0	6,1	14,9	6,1
Найт-пиккеры	14,9	33,3	14,9	21,2

Таблица 6

Эхокардиографические показатели в исследуемых группах

Показатель	1-я группа – русские женщины (n = 67)	2-я группа – кореянки (n = 33)	p
ТМЖП, мм	11,56 ± 0,29	10,48 ± 0,53	0,07
ТЗСЛЖ, мм	11,6 ± 0,25	10,33 ± 0,32*	0,003
КДР, мм	52,2 ± 1,22	47,67 ±1,28*	0,01
КСР, мм	35,6 ± 1,08	31,71 ± 1,29*	0,02
КДО, мл/м^2	129,05 ± 8,61	120,06 ± 6,5*	0,02
КСО, мл/м^2	48,53 ± 4,38	36,78 ± 3,89*	0,05
УО, мл/м)	81,04 ± 4,32	67,62 ± 3,5*	0,02
ЛП, мм	39,12 ± 1,12	37,19 ± 1,54	0,3
ММЛЖ, г	297,62 ± 15,83	207,18 ± 13,38*	0,0001
ИММЛЖ, г/м^2	200,3 ± 10,6	137,84 ± 8,44*	0,0001
ОТС	0,45 ± 0,01	0,45 ± 0,02	0,89
ФВ, %	61,23 ± 1,46	62,51 ± 1,61	0,56

Примечание.
УО – ударный объем, ЛП – левое предсердие.

ная связь между антропометрическими показателями и степенью ночного снижения АД для САД (r = –0,41; p = 0,01), ДАД (r = –0,49; p = 0,003).

Следует отметить, что с повышением уровня ТГ достоверно увеличивается ОТ у женщин корейской национальности (r = 0,37, p = 0,03). В обеих группах увеличение ОТ сопровождается повышением активности симпатической нервной системы: LFn (r = 0,24, p = 0,06; r = 0,42, p = 0,02, соответственно) и снижением парасимпатической активности ВСР: HFn (r = –0,24, p = 0,06; r = –0,42, p = 0,02, соответственно). Высокий уровень ТГ в нашем исследовании ассоциировался с уменьшением величины ФВ в обеих группах (r = –0,39, p = 0,06; r = –0,44, p = 0,04, соответственно).

Во многих эпидемиологических исследованиях, проведенных в странах Южной Азии, распространенность ожирения составляет 2–5% от общей численности населения (в Японии 2–3%, в Китае 4-5%) по сравнению с 10–20% в Европе и США, по данным ВОЗ, при ИМТ 30 кг/м^2. В то же время распространенность диабета, НТГ и МС у азиатского населения прогрессивно нарастает при увеличении ИМТ уже более 23 кг/м^2. В настоящем исследовании показатели ожирения у азиаток были достоверно ниже, чем у русских женщин с МС, и имели связь с содержанием глюкозы натощак, дислипидемией, средними значениями САД. Таким образом, антропометрические индексы, характеризующие абдоминальное ожирение, у представителей южно-азиатской расы должны быть ниже, чем у представителей славянской расы [2, 5, 7, 8].

К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт изучения ВСР у больных с различной сердечно-сосудистой, эндокринной, неврологической и другой патологией. Установлено, что сниженная ВСР ассоциирована с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД, с развитием диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии и что имеется сильная отрицательная связь между автономной дисфункцией и уровнем повышения САД и ДАД [12, 20]. Считается, что дисфункция автономной нервной системы не только является следствием гипергликемии, но может и предшествовать ее развитию. Автономная нервная система оказывает нейрогуморальные влияния на метаболизм жиров и углеводов. Поскольку таким образом осуществляется симпатическая регуляция обмена жиров и углеводов, то дисфункция симпатической нервной системы может предшествовать развитию ожирения и СД. В то же время существует и другая гипотеза, согласно которой инсулинорезистентность и дисфункция автономной нервной системы имеют общих предшественников, таких как ожирение и отсутствие физической активности. В нашем исследовании при анализе показателей ВСР выявлены следующие этнические различия: у русских женщин с МС отмечены более низкие значения временных (SDNN) и спектральных показателей (HF, HFn) ВСР, чем у женщин корейской национальности, что свидетельствует о снижении активности парасимпатического звена нервной системы в регуляции сердечного ритма и о преобладании симпа-

тической активности. Это выразилось в достоверно более высоких значениях показателей LFn. Указанные выше изменения, состоящие в преобладании центрального контура регуляции сердечного ритма над автономным, безусловно, связаны с большей массой тела у русских женщин. Однако подобная динамика показателей также типична для развития диабетической вегетативной нейропатии и АГ. По данным суточного мониторирования АД, подтверждено наличие АГ у больных диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией, степень тяжести которой коррелирует с уровнем повышения САД и ДАД. В исследовании EURODIAB выявлена высокая степень корреляции между автономной дисфункцией и повышением ДАД [1, 20]. Аналогичные изменения продемонстрировало и наше исследование, где была отмечена отрицательная связь между автономной дисфункцией и уровнем повышения САД и ДАД в обеих исследуемых группах. Более выраженные нарушения автономной регуляции сердца были в группе русских женщин с МС, где базальный уровень инсулина положительно коррелировал с показателями «нагрузки давлением» для САД и ДАД. Важной составляющей МС является дислипидемия, ведущая роль которой в развитии сердечно-сосудистых заболеваний давно установлена. В нашем исследовании выяснено, что гипертриглицеридемия ассоциировалась с повышением активности симпатической нервной системы и снижением парасимпатической активности ВСР в обеих группах. Таким образом, выявленная вегетативная дисфункция в рассматриваемых группах зависит от ожирения, дислипидемии и нарушения углеводного обмена.

АГ и ожирение как составляющие метаболического сердечно-сосудистого синдрома являются ведущими детерминантами ГЛЖ [10]. Классически считается, что собственно АГ характеризуется развитием концентрической гипертрофии стенок левого желудочка, тогда как увеличение массы тела ведет к увеличению постнагрузки, дилатации левого желудочка и компенсаторной эксцентрической гипертрофии [15]. Однако чисто гемодинамический подход является весьма упрощенной схемой, объясняющей связь между ГЛЖ, АГ и ожирением, так как при обеих патологиях наблюдается выраженная нейрогуморальная активация с выработкой множества гипертрофических стимулов. Кроме того, как факторы гипертрофии АГ и ожирение взаимно усугубляют друг друга, создавая в конечном итоге смешанную нагрузку на миокард. Не исключается также некоторая генетическая общность предрасположенности к АГ, ожирению и ГЛЖ [7].

Проведенное нами исследование показало существование различий в ремоделировании миокарда у женщин русской и корейской национальности. Как известно, ИМТ является независимым предиктором ГЛЖ [20, 21]. Показано, что при избытке массы тела и ожирении может наблюдаться не только увеличение массы миокарда, но и нарушение диастолической функции, возможно, обусловленное избыточным развитием фиброза [22].

Ожирение в сочетании с АГ приводит к резкому росту распространенности ГЛЖ, что особенно выражено у женщин, а также к переходу от эксцентрической гипертрофии при изолированном ожирении к преимущественно концентрической при сочетании патологий [9]. Описанная закономерность была подтверждена и в настоящем исследовании у русских пациенток, которые по массе тела значительно превосходили азиаток. Кроме того, нами была выявлена закономерная зависимость массы миокарда от избыточной массы тела, уровня постпрандиальной глюкозы и ИА у русских женщин. Также у русских пациенток была выявлена отрицательная связь с показателями ВСР и ФВ. В отличие от русских женщин у представительниц корейской национальности подобных связей проследить не удалось.

ВЫВОДЫ

1. Существуют различия в антропометрических показателях, состоянии липидного и углеводного обмена, вегетативной регуляции и морфофункциональном состоянии миокарда при МС у женщин славянской и корейской национальностей.

2. Женщины славянской национальности имеют более высокие антропометрические (ИМТ, ОТ, ОБ) и морфометрические показатели состояния миокарда левого желудочка, которые зависят от ИМТ, ОТ и степени выраженности вегетативного дисбаланса.

3. Изменение липидного спектра в обеих группах характеризуется повышением содержания общего ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП с более худшими показателями у женщин славянской расы.

4. При МС у 57,2% женщин обеих групп выявлено НТГ с достоверно более высокой частотой у женщин корейской национальности, зависящее от степени повышения САД. В то время как у славянок отмечается более высокий уровень лептина и базального инсулина, имеющий связь с ростом САД и ДАД. В обеих группах выявлен ригидный циркадный ритм сердечной деятельности с преобладанием активности симпатической нервной системы, зависящий от ИМТ, ОТ, степени триглицеридемии и наиболее выраженный у женщин славянской расы.

5. Несмотря на более благоприятные антропометрические, морфофункциональные показатели и состояние липидного обмена при МС, у женщин корейской национальности наблюдается достоверно более низкая степень ночного снижения АД и более высокая степень его утреннего подъема, напрямую связанные с риском развития сердечно-сосудистых катастроф.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fagard R.H. Relationships of heart rate and heart rate variability with conventional and ambulatory blood pressure in the population. J Hypertens 2001; 19(3): 389–97.
2. Kario K., Nafo N., Kayaba K., et al. Characteristics of the Insulin Resistance Syndrome in a Japanese Population. The Jichi Medical School Cohort Study. Arteriosclerosis, Thombosis and Vascular Biology 1996; 16: 270–4.
3. Laakso M., Ronema T., Mykkanen L. Insulin resistancesyndrome in Finland. Cardiovasc Risk Factors 1993; 3: 44–54.
4. Oikarinen L., Nieminen M., Viitasalo M. Relation of Q–T interval and Q–T dispersion to echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertensive patients. The LIFE study. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction. J Hypertens 2001; 19: 883–91.
5. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000; 101(6): 1899–906.
6. Halliwell B. Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? Cardiovasc Res 2000; 47: 410–18.
7. Moon O.R., Kim N.S., Jang S.M., et al. The relationship between body mass index and the prevalence of obesity-related diseases based on the 1995 National Health Interview Survey in Korea. The International Association for the Study of Obesity. Obesity Reviews 2002; 3: 191–6.
8. Jia W., Xiang K., Chen L., et al. Epidemiological study on obesity and its comorbidities in urban Chinese older than 20 years of age in Shanghai, China. Int Ass Study of Obesity 2002; 3: 157–65.
9. McKeigue P.M., Miller G.J., Marmot M.G. Coronary heart disease in South Asians overseas – a review. J Clin Epidemiol 1989; 42: 597–609.
10. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М., 2004; 141.
11. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации. Вестник аритмологии 2002; 24: 65–86.
12. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования: метод. рекомендации. Вестник аритмологии 1999; 11: 34–9.
13. Провоторов В.М., Лышова О.В., Чернов Ю.Н. Особенности суточной вариабельности артериального давления и сердечного ритма у больных гипертонической болезнью. Вестник аритмологии 2000; 20: 49–52.
14. Gerritsen J., Dekker J.M., Voorde B.J., et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. Diabetes Care 2001; 24(10): 1793–8.
15. Konradi A.O., Zakharov D.V., Rudomanov O.G., et al. Spectral analysis of the heart rate variability in various types of the left heart ventricle remodelling in patients with hypertension. Vestn Ross Akad Med Nauk 2001; 3: 27–31.
16. Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H., et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study 19. Hypertension 1998; 32(2): 293–7.
17. Chapman N., Mayet J., Ozkor M., et al. Q–T intervals and Q–T dispersion as measures of left ventricular hypertrophy in an unselected hypertensive population. Am J Hypertens 2001; 14: 455–62.
18. Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Рева С.В., Демидова М.М. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. СПб., 2004; 80.
19. Willich S., Levy D., Rocco M., et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. Am J Cardiol 1987; 60: 801–6.
20. Schirmer H., Lunde P., Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in general population. The Tomso Sudy. Eur Heart Jurnal 1999; 20: 429–38.
21. Lauer M.S., Anderson K.M., Kannel W.B., et al. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study JAMA 1991; 266: 231–6.
22. Jain A., Avendano G., Dharamsey S., et al. Left ventricular diastolic function in hypertension and role of plasma glucose and insulin: comparison with diabetic heart. Circulation 1996; 93: 1396–402.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

РЕЗЮМЕ

В исследовании показано наличие гендерных особенности в развитии метаболического синдрома (МС). Если мужчины с МС чаще злоупотребляют алкоголем, курят и не соблюдают диету, то для женщин характерен малоподвижный образ жизни и избыточное потребление поваренной соли. Наряду с этим выявлено, что суммарный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, оцененный по системе SCORE, у мужчин выше, тогда как интенсивность фармакотерапии, напротив, ниже. В свою очередь, для женщин с МС характерны выраженные тревожно-депрессивные расстройства, влияющие на субъективную оценку самочувствия и снижающие качество жизни.

Ключевые слова: метаболический синдром, факторы риска метаболического синдрома.

ABSTRACT

In the study was shown the presence of gender features in developing of metabolic syndrome (MS). Alcohol abuse, smoking and low adherent to diet were observed in men, and for women with MS were characterized physical inactivity and overuse of salt. SCORE risk model demonstrated that total risk of developing cardiovascular complication in men was higher whereas pharmacotherapy was less intensity. And for women with MS was characterized the depression which influencing on subjective estimation of health and decreasing quality of life.

Key words: metabolic syndrome, gender differences, risk factors.

А.Л.Хохлов,
А.Н.Жилина

Ярославская государственная медицинская академия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Хохлов Александр Леонидович, *д.м.н., декан лечебного факультета, заведующий кафедрой клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии*

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

Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание различных метаболических нарушений, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза и приводящих к формированию комплекса взаимосвязанных хронических заболеваний: артериальной гипертонии, сахарного диабета, ожирения, дислипидемии, в основе которых лежит инсулинорезистентность [1]. Распространенность этого симптомокомплекса приобретает характер эпидемии. Частота встречаемости МС варьирует от 10,6% в Китае до 24% в США; в России МС встречается у 18–22% взрослого населения [2]. При этом в возрастных группах от 20 до 49 лет МС чаще наблюдается у мужчин, в группах 50–69 лет распространенность МС практически одинакова у мужчин и женщин, но среди людей старше 70 лет чаще наблюдается у женщин. Полагают, что увеличение частоты МС у женщин старших возрастных групп обусловлено наступлением менопаузы [3]. В сентябре 2005 г. на Конгрессе Европейского общества кардиологов впервые были приведены данные о различиях в патогенезе МС у мужчин и женщин. Так, у мужчин вне зависимости от возраста развитие метаболического синдрома связано с абдоминальным ожирением. У женщин же индуктором метаболического синдрома является дефицит эстрогенов и прогестерона, а также относительная гиперандрогения в период менопаузы. Известно, что перераспределение и накопление жировой ткани в абдоминально-висцеральной области увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, приводит к формированию эндокринных, психоэмоциональных и других расстройств, однако в литературе представлено недостаточно данных об этих особенностях у мужчин и женщин.

Целью настоящего исследования стала оценка особенностей метаболического синдрома в зависимости от пола пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 90 пациентов с метаболическим синдромом. Диагноз метаболического синдрома устанавливали в соответствии с крите-

риями Национальной образовательной программы США по холестерину (2001).

В ходе исследования оценивали:

- факторы риска развития метаболического синдрома;
- показатель 10-летнего индивидуального фатального риска сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт, инсульт, внезапная смерть) по шкале SCORE с учетом пола, возраста, статуса курения, наличия ИБС, наследственной отягощенности, систолического АД и общего холестерина.

Проводили также:

- психологическое тестирование с изучением выраженности тревоги и депрессии по шкале HAD;
- частотный анализ – с оценкой частоты применения у мужчин и женщин каждой группы препаратов для коррекции метаболического синдрома;
- анализ средних суточных доз используемых препаратов (DDD-анализ).

Статистическую обработку материала проводили с использованием программного пакета «Statistica 6.0» (Statsoft, USA) и «Excel 7.0» (Microsoft). Показатели описательной статистики представлены в виде $M \pm m$. Для сравнения количественных показателей групп мужчин и женщин исходной выборки использовали критерий Стьюдента, для сравнения качественных показателей – критерий χ^2. Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованы 90 человек, из них 53,3% ($n = 48$) – женщин, средний возраст, которых составил 57,9 ± 3,1 лет и 46,7% ($n = 42$) мужчин, средний возраст – 53,8 ± 5,8 лет. У всех пациентов отмечалось ожирение по абдоминальному типу различной степени выраженности, артериальная гипертензия, средняя продолжительность которой составила 7,3 ± 2,1 года, и сахарный диабет II типа, средняя продолжительность которого составила 7,8 ± 4,9 лет. Индекс Кетле (ИМТ) у женщин был 35,4 ± 4,1 кг/м^2, у мужчин – 34,3 ± 3,6 кг/м^2, соотношение окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ) у мужчин – 1,1 ± 0,24, у женщин – 0,92 ± 0,5.

Как видно из данных, представленных в *табл. 1*, частота встречаемости факторов риска среди мужчин и женщин с метаболическим синдромом различается достоверно.

Среди мужчин достоверно чаще по сравнению с женщинами выявляли такие факторы риска, как злоупотребление алкоголем, курение, несоблюдение рекомендаций по диетическому питанию, а также наследственность по артериальной гипертензии. Важно отметить, что чаще артериальной гипертонией в семье болели матери этих мужчин.

Среди женщин наиболее часто отмечались такие факторы риска, как неблагоприятная наследственность по сахарному диабету и малоподвижный образ жизни. Дополнительными факторами риска, способствующими развитию метаболического синдрома у женщин, явились наличие гестационного сахарного диабета в анамнезе (у 12,5%) и рождение ребенка с массой более 4 кг (у 77,1% женщин).

При расчете показателя десятилетнего фатального риска сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE [10] в среднем по группе обследо-

Таблица 1

Факторы риска среди пациентов с метаболическим синдромом

Факторы риска	Мужчины (n = 42)	Женщины (n = 48)
	абс. (%)	
Наследственность по артериальной гипертонии	38 (90,5)	14 (29,2)*
Наследственность по сахарному диабету	12 (28,6)	34 (70,8)*
Курение	29 (69)	6 (12,5)
Злоупотребление алкоголем	27 (64,3)	2 (4,2)*
Избыточное потребление поваренной соли	28 (66,7)	36 (75)
Малоподвижный образ жизни	3 (7,1)	38 (79,2)*
Несоблюдение диеты	32 (76,2)	18 (37,5)*
Гестационный сахарный диабет	–	6 (12,5)
Рождение ребенка с массой более 4 кг	–	37 (77,1)

Примечание.
Здесь и в таблицах 2, 3: * различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой мужчин.

ванных нами мужчин уровень риска был высоким и составил 6,8%, у женщин этот показатель был умеренным и составил 4,4%. Различие в степени риска фатальных сердечно-сосудистых заболеваний может быть связано с тем, что у мужчин сердечно-сосудистые заболевания начинают прогрессировать в более ранний период по сравнению с женщинами. У женщин же риск увеличивается лишь с наступлением менопаузы, периодом, сопровождающимся снижением функции яичников и уменьшением уровня эстрогенов.

В настоящее время все большее значение и интерес приобретает комплексная оценка психологического статуса пациента, причем различные психологические и психопатологические состояния могут оказывать влияние на особенности течения и прогноз метаболического синдрома [4].

С целью уточнения взаимосвязи симптомов депрессии и уровня тревоги, выявляемых при метаболическом синдроме, пациентам было предложено заполнение Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HAD). Затем в зависимости от количества набранных баллов пациенты были распределены на четыре группы:

1) 0–7 баллов – диагностически незначимая тревога, отсутствие депрессии;

2) 8–11 баллов – пограничный уровень расстройства;

3) 12–16 баллов – клинически значимая тревога и депрессия;

4) более 16 баллов – тревожно-депрессивные нарушения, требующие медикаментозной коррекции.

Как видно из данных, приведенных в *табл. 2*, у женщин имеет место более выраженный уровень тревоги и депрессии. Так, у большинства обследованных женщин выявлены клинически значимая тревога (52,1%) и пограничный уровень депрессии (50%). В то же время у мужчин в 50% случаев выявлены диагностически незначимая тревога и отсутствие депрессии (57,1%). Выявленные особенности вполне закономерны, так как психоэмоциональные расстройства занимают важное место в клинической картине постменопаузального периода женщин. Основными их проявлениями являются повышенная раздражительность, тревожность, учащение эпизодов пониженного настроения и подавленности, а также общая эмоциональная лабильность [5].

Нами проведен также анализ назначения некоторых препаратов у лиц с метаболическим синдромом. При этом установлено, что из сахароснижающих препаратов в монотерапии у женщин наиболее часто назначался глюкофаж – 45,8% случаев (22 пациентки). Выбор препарата из группы бигуанидов не является случайным – на сегодняшний день это доступное и эффективное средство снижения инсулинрезистентности, которое способствует и снижению массы тела пациентов с МС [6, 7]. В группе мужчин в качестве монотерапии для коррекции гипергликемии наиболее часто назначаемым препаратом явился диабетон МВ – 69% назначений (29 пациентов).

Для антигипертензивных препаратов выявлены различия в назначении монотерапии селективными β-адреноблокаторами. Чаще препараты данной группы применялись для лечения мужчин (конкор у 18 пациентов – 42,9% назначений, эгилок у 6 пациентов – 14,3% назначений). Это представляет интерес, так как, по мнению C.E.Lewis (1996), у женщин наблюдается менее выраженный антигипертензивный эффект β-адреноблокаторов, чем у мужчин. У шести пациенток (12,5%) в качестве монотерапии использовали рилменидин (альбарел), в то время как для коррекции уровня АД у мужчин этот препарат не был использован ни в одном случае. Выбор данного препарата, по-видимому, обусловлен не только его способностью нивелировать повышенное АД, но и большинство вегето-сосудистых и психоэмоциональных проявлений, характерных для кли-

Таблица 2

Уровень тревоги и депрессии пациентов разного пола с метаболическим синдромом

Баллы	Тревога		Депрессия	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
	абс. (%)		абс. (%)	
0–7	21(50)	4 (8,3)*	24(57,1)	19 (39,6)*
8–11	11(26,2)	17 (35,4)	11(26,2)	24 (50)*
12–16	10 (23,8)	25 (52,1)*	6 (14,3)	5 (10,4)*
Более 16	0 (0)	2 (4,2)*	1(2,4)	0 (0)*

Таблица 3

Анализ средних суточных доз (DDD-анализ), мг

Название препарата	Мужчины (n = 42)	Женщины (n = 48)
Конкор	3,1	8,6*
Эгилок	50,6	87,8*
Глюкофаж	850,5	1805,6*

мактерического синдрома [8]. У женщин чаще (28 пациенток, 58,3% назначений в группе) в комбинированной терапии использовали диуретики (индапамид, арифон-ретард). При отсутствии менструальных кровотечений в постменопаузе возникают условия для задержки жидкости в организме [9], это и предопределяет целесообразность добавления в комбинацию диуретиков. При анализе назначаемых комбинаций гипогликемических препаратов, а также ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы различий между женщинами и мужчинами не выявлено.

По данным анализа средних суточных доз (DDD-анализ) было обнаружено, что у женщин назначают достоверно более высокие дозы β-адреноблокаторов и бигуанидов (*табл. 3*).

Полученные результаты свидетельствуют, что существуют гендерные особенности в развитии метаболического синдрома. Это касается факторов риска, показателя индивидуального суммарного коронарного риска по шкале SCORE, частоты и выраженности тревожно-депрессивных расстройств и характера фармакотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Большинство факторов риска развития метаболического синдрома являются модифицируемыми (у мужчин – злоупотребление алкоголем, курение, несоблюдение диеты; у женщин – малоподвижный образ жизни, избыточное потребление поваренной соли), воздействие на них может существенно снизить риск возникновения клинической манифестации его основных компонентов.

2. Более выраженные тревожно-депрессивные расстройства, характерные для женщин, оказывают существенное влияние на субъективную оценку пациентками своего самочувствия.

3. Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE у мужчин требует более жесткого контроля по модификации образа жизни и характера фармакотерапии у этой категории пациентов.

4. Различия в фармакотерапии, выявленные в группах мужчин и женщин, свидетельствуют о необходимости учета гендерных различий и индивидуального подхода при назначении лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kannel W.B., Dawler T.R., Mak Gee D.L. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study. Circulation 1985; 61: 1179–576.
2. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома. Кардиология 2004; 9: 15.
3. Митченко Е.И. Метаболический синдром: состояние проблемы и лечебные подходы. Практическая ангиология 2005.
4. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертония при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. Consilium medicum 2004; 9: 45–52.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 1998; 592.
6. DeFronzo R.A., Barzilai N., Simonson D.C. Machanism of metformin action in obese and lean non-insulin-dependent diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73(6): 1294–301.
7. Ушкалова Е.А. Метформин: ренессанс при сахарном диабете типа 2 и перспективы при других заболеваниях, сопровождающихся инсулинорезистентностью. Фарматека 2005; 3(99): 35.
8. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Артериальная гипертензия у женщин с климактерическим синдромом. Обзоры клинической кардиологии 2005; 1: 16.
9. Дзяк Г.В., Крыжановская Н.К. Влияние индапамида-SR на показатели суточного мониторирования артериального давления у женщин с артериальной гипертензией и ожирением на фоне хирургической менопаузы. Украинский кардиологический журнал 2002; 5: 42–4.
10. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов. J Hypertens 2003; 21: 1011–53 [Электронный ресурс: www.esholine.org].

ДИАГНОСТИКА ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕСТ-СИСТЕМ ТРОПОНИН I (Abbott Diagnostics) И ТРОПОНИН T (Roche)

РЕЗЮМЕ

Изучалась эффективность использования тест-систем на тропонин I (Abbott) и тропонин T (Roche) для диагностики инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин и женщин. В исследование были включены 113 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Показано, что повышение уровня тропонина I и T, характерное для ИМ, у женщин происходит позже, чем у мужчин. Вместе с тем увеличение концентрации тропонина I при повторном (через 6 часов) определении у женщин происходит более интенсивно, тогда как интенсивность изменения концентрации тропонина T сопоставима с таковой у мужчин. В целом, определение тропонина I позволяет диагностировать больше случаев ИМ, главным образом, за счет дополнительного выявления мелкоочаговых форм данного заболевания. Причем наиболее существенное увеличение концентрации тропонина I происходит через 6 ч после поступления больного с ОКС, тропонина T – через 12 ч.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, диагностика, женщины, мужчины.

ABSTRACT

The effectiveness of Troponin I (TnI) and Troponin T (TnT) assay systems for diagnostic myocardial infarction (MI) was examined in men and women. The study included 113 patients with acute coronary syndrome. It was demonstrated, that MI decision level of TnI and TnT observed in women later than in men. At the same time, the increasing of TnI concentration in women in repeated determination (6 hours later) was more intensively in comparison with men, whereas the change of TnT concentration was similar. On the whole, the determination of TnI allowed to diagnose more cases of MI, mainly, microfocal forms of these diseases. Besides, markedly higher increase of TnI concentration in patients with ACS was observed six hours later after admission, and TnT concentration – twelve hours later.

Key words: myocardial infarction, diagnostic, men, women.

М.Г.Глезер[1], Н.В.Лобачева[2]

[1] Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова,
[2] Эбботт Лэбораториз С.А.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

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

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

Острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) являются основными причинами смертности населения, в том числе и в нашей стране. Своевременная, быстрая и точная диагностика подобных состояний – один из главных критериев выбора тактики ведения пациентов, госпитализируемых с острым коронарным синдромом (ОКС).

Определение специфичных сердечных маркеров – тропонинов (Тн) считается одним из наиболее эффективных методов диагностики острого инфаркта миокарда (ИМ) [1], хотя в рутинной клинической практике используется далеко не везде. Ранее нами было показано, что примерно в 35% случаев у пациентов с клиникой нестабильной стенокардии и депрессиями сегмента ST на ЭКГ и нормальными уровнями МВ-КФК, АСТ и АЛТ, измерение уровня тропонина позволяет диагностировать очаговые изменения миокарда, т.е. по сути, ИМ без подъема ST [2]. Очевидно, что прогноз для таких больных характеризуется большим риском летальных исходов как в стационаре, так и после выписки из него.

Хорошо известно, что клиническая картина ОКС у женщин часто не столь четко очерчена, как у мужчин. Как следствие, женщины позже обращаются к врачу, что ведет к задержке в определении диагноза, в оказании специализированной помощи.

Целью настоящего исследования было определение диагностической значимости ТнI и ТнT у мужчин и женщин, госпитализируемых с ОКС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 113 пациентов, госпитализированных в отделение кардиореанимации ГКБ №59, с острым коронарным синдро-

мом (подозрением на инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию). Диагноз ИМ устанавливали на основании типичной клинической картины, изменений на ЭКГ (с формированием или без формирования зубца Q – соответственно Q-ИМ и не Q-ИМ), повышения КФК и/или КФК-МВ (> 348/24 Ед/л). Диагноз НС устанавливался на основании типичной клиники, наличии депрессий ST сегмента на ЭКГ и при отсутствии повышения уровня кардиоспецифических ферментов. Гепаринотерапия (в дозах от 5000 до 20 000 МЕ) на догоспитальном этапе проводилась в 17 (15,3%) случаях. На госпитальном этапе гепарин назначали всем пациентам в течение первых суток из расчета 1000 ед/ч под контролем АЧТВ.

Взятие крови для определения тропонина I (Abbott Diagnostics) и тропонина T (Roche) проводили при поступлении, через 6 и 12 ч после поступления, а также на 14 день наблюдения. Каждый образец крови делили на две части, используя для определения тропонина I (ТнI) гепаринизированную плазму, для тропонина T (ТнT) – сыворотку. После предварительной обработки (согласно инструкциям к тест-системам) образцы замораживали при –20 ^{0}C. Тестирование ТнI проводилось на анализаторе AxSym (Abbott Diagnostics), ТнT – на анализаторе Elecsys 2010 (Roche). Определение Tn осуществляли одномоментно на двух анализаторах после сбора материала ото всех пациентов. В качестве пороговых значений, характеризующих развитие ИМ, были приняты величины, рекомендованные производителями диагностикумов: для ТнI ⩾ 0,4 нг/мл, для ТнT ⩾ 0,1 нг/мл.

Точность определения уровня ТнI и ТнT оценивали путем тестирования контрольных проб, содержащих фиксированные концентрации указанных маркеров. Было установлено, что на анализаторе AxSYM коэффициент вариации (стандартное отклонение/среднее × 100%) существенно ниже и составлял 6,5; 4,1 и 6,6%, соответственно, для низкого, среднего и высокого уровня Tn. На анализаторе Elecsys 2010 коэффициент вариации для низкого и высокого уровня составил, соответственно, 23,7 и 17,6%.

В некоторых случаях тест по техническим причинам выполнен не был (*табл. 1*). При определении суммарного количества тропонин позитивных случаев учитывался хотя бы один положительный тест за 12 ч наблюдения. Сочетание отрицательного результата с пропущенным значением в 12-часовой точке регистрировалось в суммарном показателе как пропущенное значение (отмечен только один случай при определении ТнI).

Таблица 1

Количество пропущенных определений уровня тропонинов

Маркер	При поступлении	6 ч	12 ч	14 дней
Тропонин I, абс (%)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)	14 (12,4)
Тропонин T, абс (%)	7 (6,2)	6 (5,3)	2 (1,8)	19 (16,8)

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). Сравнение числовых величин, представленных в виде медианы (25; 75 процентиль), осуществлялось с использованием теста Манна–Уитни. Для оценки различий дискретных величин, представленных в виде частот или процента наблюдений, к общему числу обследованных, использован критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность для частотной таблицы 2 × 2. При количестве наблюдений < 5 в одном из полей таблицы использовался точный критерий Фишера. Сравнение повторных измерений числовых величин проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Результаты параллельного определения ТнI и ТнT оценивались критерием МакНимара.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Общая характеристика мужчин и женщин, включенных в исследование, представлена в *табл. 2*. Как видно, женщины были старше, у них реже регистрировалась привычка курения. Другие учтенные клинико-демографические характеристики ОКС в группах сравнения не различались.

Определение ТнI показало, что при поступлении частота положительного теста (⩾ 0,4 нг/мл) в группе женщин с ОКС была почти в три раза ниже, чем у мужчин (*рис. 1*). Через 6 ч частота выявления повышенного уровня ТнI у женщин увеличилась в 2,6 раза, у мужчин – на 6,9%. Через 12 ч у женщин зарегистрировано еще 11,1%, а у мужчин – 9,7% новых случаев положительного ТнI.

Частота положительного теста на ТнT (⩾ 0,1 нг/мл), зарегистрированного при поступлении, среди мужчин и женщин не различалась (*рис. 2*). Через 6 ч у женщин частота выявления повышенного уровня ТнI увеличилась на 44,4%, у мужчин – на 40,0%, через 12 ч – на 30,8 и 3,4%, соответственно.

Необходимо отметить, что сравнительно низкая частота выявления повышенного уровня ТнI и ТнT при поступлении у женщин была отмечена

Таблица 2

Общая характеристика мужчин и женщин, включенных в исследование

Признак, абс (%)	Мужчины (n = 68)	Женщины (n = 45)	p
Возраст, годы	66 (53;74)	73 (62;80)	0,004
В анамнезе			
Инфаркт миокарда	25 (36,8)	15 (33,3)	0,709
Хроническая СН[1]	14 (20,6)	8 (17,8)	0,899
Мерцательная аритмия	3 (4,4)	–	0,275
Инсульт/ТИА[2]	2 (2,9)	5 (11,1)	0,113
Сахарный диабет II типа	5 (7,4)	6 (13,3)	0,468
Курение	21 (33,9)	4 (9,3)	0,005
ИМТ[3], ⩾ 30 кг/м^2	22 (16,2)	14 (31,1)	0,101
При поступлении			
Госпитализация, часы[4]			
< 6	25 (38,5)	11 (28,2)	
6–12	9 (13,8)	5 (12,8)	
13–24	6 (9,2)	2 (5,1)	
> 24	25 (38,5)	21 (53,8)	0,458[5]
Депрессия ST	34 (50,0)	24 (53,3)	0,877
Инверсия T	26 (38,2)	13 (28,9)	0,412
Нормальная ЭКГ	7 (10,3)	5 (11,1)	1,000
Тромболитическая терапия	9 (13,2)	8 (17,8)	0,695

Примечание.
[1]Недостаточность кровообращения ⩾ 2 класса; [2]ТИА – транзиторные ишемические атаки; [3]ИМТ – индекс массы тела; [4]время с момента развития клинического события, приведшего к госпитализации; [5]при df = 3. Числовые величины представлены в виде медианы (25; 75 процентиль), дискретные признаки – в виде абсолютного числа пациентов (в скобках частота события в процентах).

и в исследовании Wiviott, et al., где в группе больных с НС/ИМ без подъема сегмента ST вероятность положительного теста у женщины была почти в два раза ниже, чем у мужчин [3].

Хотя бы раз положительный тест на ТнI был определен у 44,4% женщин и 53,7% мужчин (p = 0,335).

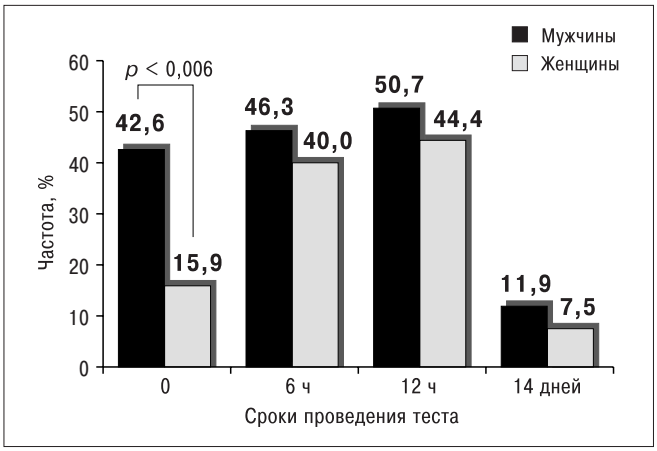


Рисунок 1. Частота ТнI положительных случаев в группе больных с ОКС

Соответственно повышение ТнТ отмечено в 37,8 и 47,1% случаев (p = 0,330). В целом, ИМ на основании повышения ТнI хотя бы в одном из трех образцов крови мог быть диагностирован у 49,6% больных, что значимо выше показателя, учитывающего повышение ТнТ (43,4%; p = 0,039). Указанное пре-

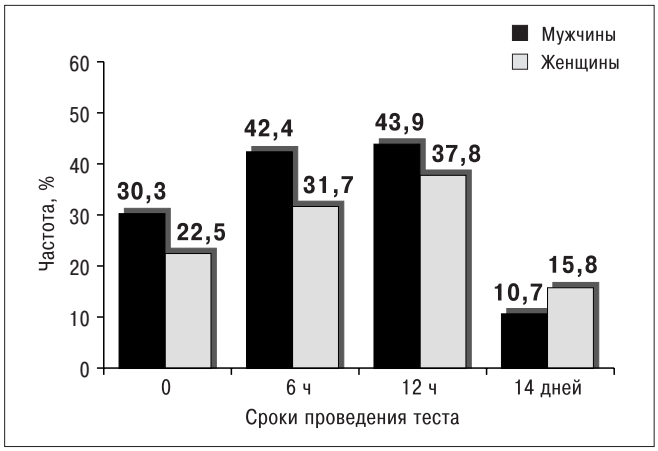


Рисунок 2. Частота ТнТ положительных случаев в группе больных с ОКС

Таблица 3

Изменение концентрации ТнI и ТнТ у больных с ОКС, имевших хотя бы однократное повышение тропонина

Больные	Концентрация тропонина I, нг/мл		
	при поступлении	через 6 ч	через 12 ч
Мужчины, *n* = 34	0,93 (0,42; 3,44)*	2,97 (0,94; 23,00)	5,57 (1,31; 23,00)
Женщины, *n* = 16	0,25 (0,10; 1,06)	7,34 (1,84; 14,27)	9,83 (1,15; 23,00)
	Концентрация тропонина Т, нг/мл		
Мужчины, *n* = 34	0,11 (0,03; 0,37)**	0,42 (0,16; 1,15)	0,83 (0,16; 1,84)
Женщины, *n* = 16	0,01 (0,01; 0,23)	0,38 (0,07; 0,91)	0,98 (0,12; 2,34)

Примечание.
Больные с пропущенными значениями концентрации тропонина (*n* = 7) не учитывались; *p = 0,041, **p = 0,06 при сравнении с аналогичным показателем у женщин.

имущество тест-системы для определения ТнI было наиболее очевидно при первом заборе крови, главным образом, у мужчин (42,6% в сравнении с 30,3% положительных тестов на ТнТ; p = 0,022).

Среди больных хотя бы с однократным повышением ТнI и/или ТнТ в течение 12 ч после госпитализации было характерно более быстрое нарастание уровня ТнI, по сравнению с ТнТ, особенно у женщин (*табл. 3*). Так, если при поступлении в группе женщин была отмечена минимальная концентрация указанных маркеров, то через 6 часов уровень ТнI увеличился у мужчин в 2,9 (1,0; 7,2) раза (p < 0,001), у женщин – в 12,1 (1,4; 111,8) раза (p < 0,001; при сравнении двух групп p = 0,033). Концентрация ТнТ в этот же период у мужчин увеличилась в 2,2 (1,0; 8,5) раза (p < 0,001), у женщин – в 3,1 (1,0; 32,6) раза (p = 0,002; при сравнении двух групп p = 0,360). Далее (через 6 ч после второго забора крови) концентрация ТнI у мужчин и женщин практически не изменилась (p > 0,10 в обеих группах), а кратность изменения составила 1,0 (0,9; 1,5) и 1,2 (0,9; 1,8) (при сравнении двух групп p = 0,950), соответственно. Напротив, в указанный временной промежуток уровень ТнТ продолжал одинаково нарастать как у мужчин – в 1,2 (1,0; 1,9) раза (p = 0,001), так и у женщин – в 1,3 (1,0; 2,2) раза (p = 0,002; при сравнении двух групп p = 0,693). Такое отсроченное повышение детектируемого уровня ТнТ, по сравнению с ТнI, могло быть следствием взаимодействия с гепарином, который вводился всем пациентам в ранний период стационарного наблюдения. Подобное негативное влияние гепарина на детекцию ТнТ было продемонстрировано ранее [4, 5].

Необходимо отметить, что при поступлении доля больных с повышением и ТнI и ТнТ составила 60%, в 10% случаев повышался только ТнТ, в 30% случаев – только ТнI. В дальнейшем (через 6 ч) указанное соотношение составило 81,2; 4,2 и 14,6%, соответственно. Через 12 ч соотношение практически не изменилось (83,3; 1,9 и 14,8% больных, соответственно). В целом, повышение и ТнI и ТнТ отмечено у 56 (85,7%) пациентов с минимум однократным положительным результатом теста. Повышение только ТнI зарегистрировано у восьми (14,3%) больных, причем максимальная концентрация ТнI, определенная в одном из трех последовательных тестирований у больных с изолированным повышением указанного маркера, составила 0,86 (0,55; 1,31) нг/мл, у больных с повышением обоих маркеров – 17,09 (3,80; 23,0) нг/мл (p < 0,001). Данное наблюдение связано, по всей видимости, с формированием небольших по объему очагов некроза сердечной мышцы. Повышение только ТнТ наблюдалось лишь у одного (1,8%) больного. В этом случае, максимальная концентрация ТнТ составила 0,13 нг/мл, что соответствовало значению порогового уровня для соответствующей тест-системы.

При выписке из стационара с учетом традиционных критериев (клиника, динамика ЭКГ, повышение КФК/КФК-МВ) диагноз ИМ и НС был установлен у 62 (54,9%) и 51 (45,1%) человек, соответственно. Без учета пола среди пациентов с Q типом ИМ (39 пациентов) положительный тест на ТнI и/или ТнТ был определен в 82,1% случаев, с не Q типом ИМ (23 пациента) в 76,2% случаев, с НС (8 пациентов) – в 15,7% случаев. Таким образом, почти в 16% случаев не были диагностированы очаговые изменения в миокарде. Это свидетельствует о необходимости определения уровня тропонина у пациентов с ОКС для проведения соответствующих лечебных и реабилитационных мероприятий у этих больных. Следует обратить внимание на то, что из восьми тропонин-позитивных случаев

в группе больных с НС в четырех случаях было отмечено изолированное повышение ТнI.

ВЫВОДЫ

1. Повышение уровня тропонина I и T, характерное для ИМ, у большинства женщин происходит в более поздние сроки от момента поступления в стационар, чем у мужчин. Выраженность увеличения концентрации тропонина I при повторном (через 6 ч) определении у женщин выше, чем у мужчин. Изменение концентрации тропонина T у женщин сопоставимо с таковым у мужчин.

2. Определение тропонина I позволяет диагностировать больше случаев ИМ, главным образом, за счет дополнительного выявления мелкоочаговых форм данного заболевания.

3. Наиболее существенное увеличение концентрации тропонина I происходит через 6 ч после поступления больного с ОКС, тропонина T – через 12 ч.

ЛИТЕРАТУРА

1. Myocardial Infarction Redefined – A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36(3): 959–69.
2. Поляков С.В., Глезер М.Г., Персиянов-Дубров И.В., Соболев К.Э. и др. Экономическая эффективность введения в клиническую практику современных методов лабораторной диагностики при остром коронарном синдроме. Экономика здравоохранения 2002; 2: 18–20.
3. Wiviott D.S., Cannon P.C., Morrow A.D., Murphy A.S., et al. Differential Expression of Cardiac Biomarkers by Gender in Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2004; 109: 580–6.
4. Speth M., Seibold K., Katz N. Interaction between heparin and cardiac troponin I and troponin T from patients after coronary bypass surgery. Clin biochem 2002; 35: 355–62.
5. Steigler H., Fisher Y., Vazquez-Jimenez J.F., Graf J., et al. Lower Cardiac Troponin T and I Results in Heparin-Plasma than in Serum. Clin Chem 2000; 46(9): 1338–44.

Связанные с полом различия концентрации сердечного тропонина I в сыворотке специфического маркера повреждения миокарда после операции на сердце

Распространенность и причины связанных с полом различий в заболеваемости и смертности после возникновения сердечно-сосудистого заболевания по-прежнему дискутируются (остаются не ясными). Сердечный тропонин I (ТнI) является чувствительным и специфическим маркером повреждения миокарда. Серийное определение этого маркера используется и для определения повреждения, возникающего в ходе оперативного вмешательства на миокарде. **Целью исследования** явилось определение влияния пола больного на размер повреждения миокарда в ходе оперативного вмешательства на сердце, для чего проводилось интраоперативное измерение концентрации ТнI у мужчин и женщин. В проспективное исследование, проведенное на базе центра сердечной хирургии, были включены 17 мужчин и 17 женщин, сопоставимых по возрасту и клиническим характеристикам. Концентрация артериального ТнI определялась при включении в исследовании, через 30 минут после пережатия аорты, в отделении интенсивной терапии и на следующий день после операции. Мужчины и женщины, включенные в исследование, не различались по индексу массы тела, длительности кардиопульмонарного шунтирования и времени пережатия аорты. Преоперационная концентрация ТнI у мужчин и женщин не различалась, составив 0,24 +/– 0,15 и 0,25 +/– 0,13 нг/мл, соответственно. Максимальная концентрация ТнI наблюдалась у всех пациентов через день после операции и был почти в три раза выше у мужчин (18,5 +/– 5,7 нг/мл), чем у женщин (6,4 +/– 1,0 нг/мл). **Заключение:** концентрация сердечного ТнI у мужчин была значительно выше, чем у женщин, хотя они были сопоставимы по возрасту и сердечным факторам риска. Результаты позволяют предположить, что связанные с полом различия реакции миокарда на ишемию и реперфузионное повреждение у мужчин и женщин определяются внутренними особенностями миокарда.

Источник: *Sex-based differences in serum cardiac troponin I, a specific marker for myocardial injury, after cardiac surgery.*
Schwarzenberger J.C., Sun L.S., Pesce M.A., Heyer E.J., Delphin E., Almeida G.M., Wood M.
College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York, NY 10032, USA.
Crit Care Med 2003 Mar; 31(3): 689–93.

ИНФАРКТ МИОКАРДА У ЖЕНЩИН: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

РЕЗЮМЕ

В настоящем исследовании показано, что инфаркт миокарда (ИМ) у женщин регистрируется значительно позже, чем у мужчин. Около половины (42,4%) женщин с ИМ госпитализируются в возрасте 70–80 лет. У женщин с ИМ выявляется большее количество сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, острое нарушение мозгового кровообращения) и сердечно-сосудистых факторов риска (ожирение, отягощенная наследственность по ИБС и артериальной гипертензии, гиперхолестеринемия). Развитие ИМ у женщин чаще предваряется эпизодом нестабильности стенокардии. Крупноочаговый ИМ у женщин характеризуется более тяжелым течением, чем у мужчин, чаще сопровождается недостаточностью кровообращения, пароксизмами фибрилляции предсердий. Однако после коррекции с учетом возраста больных для женщин характерно менее тяжелое течение ИМ, со сравнительно низкой частотой нарушений ритма и случаев смерти. Вместе с тем, вне зависимости от возраста, женщины с ИМ позже поступают в стационар, им реже проводят диагностические мероприятия, реже применяют рекомендованные лечебные средства, в том числе и инвазивные.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, женщины, больные.

ABSTRACT

In this study was shown, that myocardial infarction (MI) in women registered significantly later than in men. About half (42.4%) women with MI hospitalized in age of 70-80 years. The concomitant diseases (arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, insult) and cardiovascular risk factors (obesity, family history of early onset of IHD and arterial hypertension, hypercholesterinemia) were often revealed in women with MI. Developing of MI in women more often initiated as episode of acute unstability. The Large-focal MI course in women was harder than in men and often was accompanied by acute heart failure, paroxysm of atrial fibrillation. However, after age adjustment in women was observed the comparatively lower frequency of rhythm disturbance and mortality. Independently from age women with MI hospitalized later and were still less likely than men to receive diagnostic and treatment procedures, especially invasive interventions.

Key words: myocardial infarction, women, age.

О.Л.Барбараш,
Е.Ю.Якушева,
Н.И.Тарасов,
Н.Б.Лебедева,
В.Н.Каретникова,
А.В.Осокина,
Л.С.Барбараш
Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемеровский кардиологический диспансер СО РАМН

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Барбараш Ольга Леонидовна,
д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, клинической иммунологии, профпатологии и эндокринологии Кемеровской государственной медицинской академии
Адрес: *650099 Кемерово, а/я 1814*

«Ничто не имеет права сделаться клиническим правилом только на основании физиологии, все должно быть проверено клиническим наблюдением...»
И.П.Павлов

Ранее существовало мнение о том, что проблема ишемической болезни сердца (ИБС), в частности инфаркта миокарда (ИМ), не столь актуальна для женщин. Вместе с тем данные о все возрастающей смертности женщин от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2] полностью рассеяли это заблуждение. Несмотря на это, выраженность основных факторов сердечно-сосудистого риска [3], особенности клинического течения ИМ, возможности диагностики и эффективность коронароактивной и реваскуляризационной терапии, программа вторичных реабилитационных мероприятий обсуждаются преимущественно для мужской популяции [4, 5].

Результаты фремингемского исследования показали, что прогноз у женщин после перенесенного инфаркта миокарда хуже, чем у мужчин [6, 7]. Вместе с тем этот факт не повлиял на тактику ведения женщин с ИМ. Так, по данным зарубежных исследований, женщинам реже назначают β-блокаторы, аспирин, реже проводят инвазивные диагностические и лечебные реваскуляризационные процедуры [7–12]. Несмотря на большую выраженность у женщин сердечно-сосудистых факторов риска, пациенток с ИМ реже информируют о необходимости их модификации, реже рекомендуют и проводят реабилитационные программы [10, 13–15].

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты и выраженности основных факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с инфарктом миокарда, а также изучение особенностей клинического течения острого ИМ у женщин и их ведения (полноты диагностических и лечебных мероприятий).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование методом сплошной выборки вошли 552 мужчины и 366 женщин, госпитализированных в отделение острой коронарной патологии Кемеровского кардиологического диспансера по поводу острого ИМ в 2001–2002 гг. У всех больных в день поступления проводили сбор анамнеза, объективный осмотр с определением индекса массы тела (ИМТ), оценку клинического состояния в день поступления, запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях с последующим определением площади пораженного миокарда по балльной шкале (Wagner, 1982), QRS-индекса некроза – по Selvester, et al. (1988). При выписке проводился анализ историй болезни с учетом проведенного обследования. Через год осуществляли анализ амбулаторных карт и ревизию архива хирургического и ангиографического отделений Кемеровского кардиологического диспансера с целью выявления пациентов, которым были выполнены коронаровентрикулография (КВГ), чрескожная транслюминальная ангиопластика (ЧТКА) и/или аорто-коронарное шунтирование (АКШ).

Статистическую обработку материала проводили с использованием программного пакета статистики «Statistica 6.0» (Statsoft, USA) и «Excel 7.0» (Microsoft). Показатели описательной статистики представлены в виде $M \pm m, \sigma$.

Для сравнения количественных показателей групп мужчин и женщин исходной выборки использовали критерий Стьюдента, для сравнения качественных показателей – критерий χ^2. В последующем проводили стандартизацию по возрасту относительных показателей методом прямой стандартизации интенсивных показателей (А.М.Мерков, 1974). Для сравнения стандартизованных показателей использовали критерий χ^2. При анализе таблиц сопряженности 2×2 с малым (< 5) числом наблюдений в каком-либо поле использовали точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе распределения поступающих больных с ИМ по возрасту выяснилось, что у мужчин он регистрируется начиная с 30-летнего возраста. Пик встречаемости приходится на возрастной период 40–50 лет (*рис. 1*), тогда как у женщин ИМ регистрируется на 10 лет позже, и, постепенно увеличиваясь, показатель достигает максимума в возрасте 70–80 лет. Представленные данные соответствуют результатам ранее проведенных исследований [2].

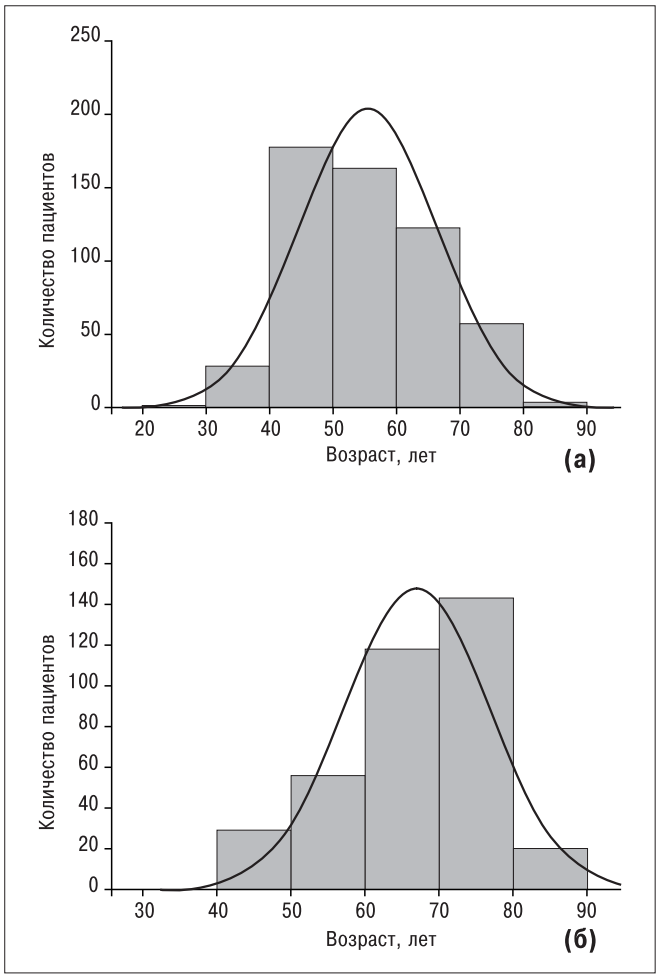


Рисунок 1. Распределение по возрастам мужчин (а) **и женщин** (б) **с инфарктом миокарда**

При анализе различий в частоте выявления основных факторов сердечно-сосудистого риска и особенностей анамнеза выяснилось, что у женщин достоверно чаще выявлялась предшествовавшая ИМ стенокардия (*табл. 1*). Однако это различие нивелировалось после стандартизации обследованных пациентов по возрасту, тогда как различия в частоте курения (у мужчин – чаще), артериальной гипертензии (АГ), перенесенных в анамнезе острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК), сахарного диабета II типа, отягощенной наследственности по ИБС и АГ, ожирения (у женщин – чаще) сохранялись (см. *табл. 1*). Так, индекс Кетле у женщин составил 29,4 ± 0,3 (δ = 5,2) кг/м^2, у мужчин – 26,9 ± 0,2 (δ = 3,8) кг/м^2, $p < 0{,}001$ (в усредненных по возрасту группах – 29,6 ± 0,4 (δ = 5,0) кг/м^2 и 26,8 ± 0,3 (δ = 3,9) кг/м^2, соответственно, $p < 0{,}001$). Различий в количестве перенесенных в анамнезе ИМ между мужчинами и женщинами не было. Подобное распределение сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с ИМ разного пола представлено и в других исследованиях [16, 17].

Таблица 1

Факторы сердечно-сосудистого риска и предшествующие заболевания у пациентов с инфарктом миокарда разного пола

Наличие в анамнезе	Абсолютные показатели, *n* (%)		Стандартизованные по возрасту	
	Женщины, *n* = 366	Мужчины, *n* = 552	Женщины	Мужчины
Стенокардия	250 (68,3)	282 (51,1)*	613	564
АГ	315 (86,1)	276 (50)*	828	540*
ОНМК	42 (11,5)	27 (4,9)*	102	58*
ИМ	112 (30,6) max = 5	185 (33,5) max = 4	325	356
Сахарный диабет II типа	91 (24,9)	39 (7,1)*	225	92*
Наследственность по ИБС	95 (26)	33 (6)*	530	285*
Наследственность по АГ	81 (22,1)	17 (3,1)*	461	143*
Курение	22 (6,0)	297 (53,8)*	92	537*
Ожирение I–III степени	227 (62,0)	116 (21)*	584	299*

Примечание.
Здесь и в табл. 3: * наличие достоверного различия $p < 0,05$ между частотой встречаемости признака у мужчин и женщин.

У 169 (41,4%) женщин развитию ИМ предшествовала прогрессирующая или впервые возникшая стенокардия, среди них 12 поступили в стационар с диагнозом нестабильной стенокардии и впоследствии были переведены в отделение острой коронарной патологии с ИМ. У 239 (58,6%) женщин ИМ развился без предшествующей ИБС. В то же время среди мужчин достоверно чаще ($p < 0,001$) – в 435 (78,8%) случаев ИМ развивался без предшествующего прогрессирования ИБС. Достоверные различия ($p < 0,05$) в развитии предшествующей нестабильной стенокардии сохранялись и после стандартизации по возрасту, и эта стенокардия выявлена, соответственно, у 395 женщин и 316 мужчин. Длительность предшествующего периода нестабильности достоверно ($p = 0,023$) преобладала у женщин – 4,2 ± 0,5 ($\delta = 1,3$) дней против 2,8 ± 0,3 ($\delta = 0,6$) – у мужчин, но практически нивелировалась в группах, уравненных по возрасту – 4,3 ± 0,7 ($\delta = 1,2$) дней у женщин и 3,2 ± 0,4 ($\delta = 1,0$) – у мужчин.

Далее выяснилось, что женщины с ИМ позже поступали в стационар. Так, время, прошедшее после начала болевого синдрома до поступления в стационар, у женщин составило 52,3 ± 5,0 ($\delta = 17,0$) ч, а у мужчин – 38,7 ± 4,2 ($\delta = 12,2$) ч ($p = 0,036$); в группах пациентов, уравненных по возрасту, эти показатели составили 55,7 ± 6,8 ($\delta = 14,9$) и 39,7 ± 4,7 ($\delta = 12,8$), соответственно ($p = 0,048$). В других исследованиях также продемонстрировано, что для пациентов женского пола и старшего возраста характерно промедление в обращении за медицинской помощью [18]. Вместе с тем число пациентов с поздним обращением, отказом от госпитализации и трудностями в диагностике ИМ у мужчин и женщин не различалось.

Как показали данные голландских врачей [19] и исследование MITRA, основной причиной удлинения догоспитального периода являлись трудности диагностики ИМ у женщин. Одним из возможных объяснений данных, полученных в настоящем исследовании, представляется более низкая информированность женщин по сравнению с мужчинами о возможности развития ИМ, что было, в свою очередь, выявлено в Датском исследовании [5]. H.Tunstall-Pedoe, et al. (1997) отмечали, что при развитии длительного болевого синдрома женщины предпочитают обращаться к участковому врачу в поликлинику, что увеличивает время их доставки в стационар, тогда как мужчины чаще используют вызов бригады скорой медицинской помощи.

При анализе характера болевого синдрома по шкале Borg различий в интенсивности боли не было: средние показатели составили у женщин 8,8 ± 0,3 ($\delta = 0,3$), у мужчин – 8,5 ± 0,2 ($\delta = 0,2$) балла (в уравненных по возрасту группах: 8,4 ± 0,4 ($\delta = 2,2$) и 8,3 ± 0,2 ($\delta = 2,2$), соответственно). Иррадиация боли регистрировалась одинаково часто у женщин и мужчин. Ранее отмечалось, что достоверных различий в клинике ИМ у пациентов разного пола нет, особенности прослеживаются только у молодых женщин с сохраненной менструальной функцией: у них чаще развивается атипичный болевой синдром.

В настоящем исследовании основные различия ангинозного приступа проявились только после стандартизации по возрасту: у мужчин достоверно чаще, чем у женщин, встречался безболевой вариант начала ИМ (65 случаев против 28; $p < 0,05$), развитие жгучих болей (250 случаев против 165; $p < 0,05$). У женщин достоверно чаще встречались боли, локализованные в прекардиальной области (165 случаев против 67; $p < 0,05$). Кроме того, для мужчин более характерна типичная загрудинная локализация боли (888 случаев против 792; $p < 0,01$). В то же время у мужчин чаще, чем у женщин, встречалась правосторонняя локализация болевого синдрома (15 случаев против 0; $p < 0,05$). Вместе с тем при проведении мета-анализа 12 крупных многоцентровых исследований было показано, что проявления болевого синдрома и сопутствующих симптомов при ИМ у мужчин и женщин идентичны [20].

Провоцирующим фактором развития стенокардии у мужчин достоверно чаще являлась физическая нагрузка (до стандартизации по возрасту: 352 (63,8%) случаев у мужчин против 135 (36,9%) – у женщин; $p < 0,05$; после стандартизации по возрасту: 628 случаев против 365, соответственно), у женщин – эмоциональный стресс (до стандартизации: 101 (27,6%) случаев у женщин против 39 (7,1%) – у мужчин; $p < 0,05$; стандартизованные показатели: 290 случаев против 68; $p < 0,05$, соответственно). Данные факты подтверждаются и другими исследованиями [21].

После стандартизации по возрасту установлено, что для мужчин более характерен крупноочаговый задний ИМ (65,2%), часто с поражением правого желудочка, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [22]. У женщин же крупноочаговый ИМ зарегистрирован лишь в 34,8% случаев; $p < 0,05$.

Учитывая несопоставимость характеристик ИМ у мужчин и женщин, далее для сравнения частоты осложнений отдельно рассматривали пациентов с крупноочаговым и мелкоочаговым ИМ. Однако при анализе полученных данных установлено, что женщины с мелкоочаговым поражением не имеют отличительных особенностей ни до, ни после стандартизации по возрасту по сравнению с мужчинами, перенесшими мелкоочаговый ИМ.

У пациентов разного пола с крупноочаговым поражением степень некроза достоверно не различалась: 14,3 ± 1,8 ($\delta = 3,5$) у женщин против 14,7 ± 1,1 ($\delta = 3,3$) балла у мужчин (в уравненных по возрасту группах, соответственно, 15,2 ± 3,1 ($\delta = 3,7$) и 14,1 ± 1,2 балла ($\delta = 3,6$)). В остром периоде у женщин преобладал ИМ тяжелой (III–IV) степени ($p < 0,001$), тогда как после стандартизации у мужчин чаще ($p < 0,01$) регистрировался ИМ IV степени тяжести. Исходно, у женщин чаще ($p < 0,01$) регистрировались НК I–II степени, явления гидроторакса (*табл. 2*). Подобные результаты продемонстрированы также и в израильском исследовании [16]. В то же время частота кардиогенного шока достоверно преобладала у мужчин любого возраста, что подтверждают данные литературы [23].

В любых возрастных группах желудочковые нарушения ритма (ЖНР) III–V градаций по Lown (у женщин – 3,9%, у мужчин – 15,1%), атриовентрикулярная блокада (у женщин – 4,3%, у мужчин – 9,0%) преобладали ($p < 0,001$) у мужчин, после стандартизации выявлено также преобладание у мужчин фибрилляции желудочков (у женщин – 3,9%, у мужчин – 7%) и сопровождающего нарушения ритма коллапса ($p < 0,05$). При этом при одинаковой площади поражения миокарда проаритмические факторы были более выражены у мужчин. Так, в исходных группах QTd и в стандартизованных по возрасту группах QTc и QTdc у мужчин достоверно превышали соответствующие показатели женщин. В исходных группах QTd составлял у женщин – 0,06 ± 0,004 ms ($\delta = 0,02$), у мужчин – 0,08 ± 0,006 ms ($\delta = 0,02$), $p < 0,05$; в стандартизованных по возрасту группах QTc у женщин составил – 0,04 ± 0,004 ms ($\delta = 0,01$), у мужчин 0,06 ± 0,003 ms ($\delta = 0,01$); QTdc у женщин составил 0,05 ± 0,004 ms ($\delta = 0,01$), у мужчин – 0,06 ± 0,003 ms ($\delta = 0,01$). В исследовании K.E.Airaksinen [24] было также показано, что у женщин при острой коронарной окклюзии наблюдается более выраженная вагусная активность и, соответственно, меньшая частота нарушений ритма. В настоящем исследовании у женщин достоверно чаще регистрировались лишь пароксизмы фибрилляции предсердий (у женщин 12,2%, у мужчин 6,7%, $p < 0,05$), но это различие нивелировалось после стандартизации по возрасту (у женщин $n = 88$, у мужчин $n = 89$).

До проведения стандартизации госпитальная смертность мужчин и женщин не различалась, но после стандартизации этот показатель оказался достоверно выше у мужчин (см. *табл. 2*). В процессе анализа пациентов с ИМ в Национальном регистре США 1994–1997 гг. было установлено, что после поправок на возраст, клинические характеристики и инвазивные вмешательства смертность мужчин и женщин не различалась, тогда как исходно смертность женщин была выше. Несмотря на более тяжелое течение ИМ у мужчин длительность пребывания в блоке интенсивной терапии и, в це-

Таблица 2

Особенности течения и осложнения крупноочагового инфаркта миокарда у больных разного пола

Характеристики ИМ и осложнения	Абсолютные показатели, *n* (%)		Стандартизованные по возрасту показатели	
	женщины, *n* = 366	мужчины, *n* = 552	женщины	мужчины
Класс тяжести ИМ:				
I	3 (1,3)	9 (2,2)*	138	95
II	41 (17,8)	143 (33,2)*	223	281
III	54 (23,5)	60 (13,9)*	224	127*
IV	132 (57,4)	219 (50,8)*	392	494*
Рецидивирующий ИМ	38 (16,5)	39 (9,0)	93	95
Ранняя постинфарктная стенокардия	52 (22,6)	88 (20,4)	257	254
НК (Killip) I	107 (46,5)	286 (66,3)*	625	595
II	88 (38,3)	100 (23,2)*	281	297
III	24 (10,4)	22 (5,1)*	54	52
IV	11 (4,8)	23 (5,3)*	23	56*
Гидроторакс	34 (14,8)	24 (5,6)*	82	69
Гидроперикард	6 (2,6)	4 (0,9)	12	7
Перикардит	11 (4,8)	22 (5,1)	23	37
Аневризма ЛЖ	18 (7,8)	27 (6,3)	39	64
Аритмический коллапс	11 (4,8)	25 (5,8)	32	64*
Предсердная экстрасистолия	47 (20,4)	82 (19)	175	187
Пароксизмальная мерцательная аритмия	28 (12,2)	29 (6,7)*	88	89
Блокада левой ножки пучка Гиса	23 (10)	27 (6,3)	68	76
АВ блокада	10 (4,3)	39 (9)*	28	91*
ЖНР III гр. и выше, по Lown	9 (3,9)	65 (15,1)*	28	124*
Фибрилляция желудочков	9 (3,9)	30 (7)	18	59*
Асистолия желудочков	22 (9,6)	23 (5,3)*	39	61
Разрыв миокарда	9 (3,9)	8 (1,9)	14	20
Летальный исход	26 (11,3)	33 (7,7)	46	82*

лом, в стационаре исходно не различалась у пациентов разного пола – 14,7 ± 0,4 (δ = 4,5) дней у женщин и 14,2 ± 0,3 (δ = 4,6) дней у мужчин. Но в уравненных по возрасту группах установлено, что мужчины достоверно меньше времени проводят в стационаре – 14,0 ± 0,5 (δ = 4,4) против 16,0 ± 0,6 (δ = 4,9) дней у женщин, $p = 0{,}014$, что, вероятно, связано с более частым продолжением лечения молодых мужчин в кардиологическом санатории.

Таким образом, выявлено две категории женщин с ИМ: с мелкоочаговым поражением, не имеющих особенностей ни до, ни после стандартизации по возрасту по сравнению с мужчинами, также перенесшими мелкоочаговый ИМ; и женщин с крупноочаговым поражением, обладающих специфическими признаками. Так, исходно пациентки второй категории были более тяжелыми по сравнению с мужчинами (у них чаще развивался ИМ III–IV степени тяжести), тогда как после коррекции влияния возраста выяснилось, что такой ИМ у женщин имеет более легкое течение с меньшей госпитальной смертностью. Данные факты отвергают версию о наличии у женщин особенностей течения ИМ, влияющих на прогноз. Основным фактором, влияющим на течение ИМ, является возраст пациенток.

Далее в настоящем исследовании была оценена полнота проведения диагностических и лечебных процедур у женщин с ИМ. У пациентов обоего пола одинаково часто проводили ЭХО-КГ. У женщин же любого возраста достоверно реже проводили ранний нагрузочный тест, суточное мониторирование ЭКГ и исследование липидного профиля (*табл. 3*).

Таблица 3

Частота выполнения лечебно-диагностических мероприятий на разных этапах лечения больных инфарктом миокарда разного пола

Этапы лечения/лечебно-диагностические мероприятия	Абсолютные показатели, *n* (%)		Стандартизованные по возрасту	
	женщины, *n* = 366	мужчины, *n* = 552	женщины	мужчины
Стационарный этап				
Определение холестерина	352 (96,2)	508 (92)*	938	930
Определение липидного профиля	20 (5,5)	82 (14,9)*	81	121*
Проведение ЭХО-кардиографии	299 (81,7)	484 (87,7)	825	852
ВЭМ	31 (8,5)	242 (43,8)*	182	331*
СМ-ЭКГ	36 (9,8)	175 (31,7)*	108	252*
Терапия на стационарном этапе				
Тромболитическая, в т.ч. у пациентов,	17 (4,6)	79 (14,3)*	58	173
поступивших в течение 12 ч. от начала болевого синдрома	17 (9,2)	79 (29,9)*	122*	251*
Бета-адреноблокаторы	316 (86,3)	504 (91,3)*	861	879
Аспирин	333 (91)	503 (91,1)	903	914
ИАПФ	328 (89,6)	413 (74,8)*	872	765*
Статины	14 (3,8)	35 (6,3)	30	62*
Терапия, рекомендованная при выписке				
Бета-адреноблокаторы	249 (73,2)	421 (81,3)*	746	770
ИАПФ	296 (87,1)	387 (74,7)*	863	768*
Статины	102 (30)	232 (44,8)*	334	388
Коронаровентрикулография	46 (13,5)	232 (44,8)*	239	447*
Реабилитация в кардиологическом санатории	29 (7,6)	173 (31,3)*	140	296*

Примечание.
ВЭМ – велоэргометрия, СМ-ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы.

Экстренная КВГ у женщин не проводилась, хотя к ней имели показания 100 (26,5%) женщин, у мужчин же она проводилась в пяти случаях и завершилась экстренной ЧТКА у всех пациентов, тогда как показания к этому исследованию были у 126 (22,8%) мужчин ($p = 0,044$).

Мужчинам чаще проводили тромболитическую терапию, в том числе и среди лиц, поступивших в первые 12 часов после развития болевого синдрома (см. *табл. 3*). В других исследованиях также показано, что среди пациентов, которым не проводили ТЛТ без веских причин, большинство составили женщины и лица пожилого возраста. Однако известно, что проведение ТЛТ при соблюдении показаний оказывается полезной независимо от пола, возраста и сопутствующих заболеваний [11, 22].

В настоящем исследовании экстренную ЧТКА у женщин вообще не проводили (показания имели место у одной пациентки), мужчинам ее провели в пяти случаях (показана она была 16 пациентам), $p < 0,001$. Зарубежные авторы также отмечают подобные различия в оказании экстренной медицинской помощи пациентам [25].

Женщины с ИМ любого размера достоверно реже (7,6% случаев) проходили реабилитацию в условиях кардиологического санатория, чем мужчины (31,3%) (см. *табл. 3*). Доказана идентичная эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов обоего пола [10].

Женщины достоверно реже получали на госпитальном этапе β-блокаторы, но различие нивелировалось после стандартизации по возрасту, что подтверждают данные литературы, тогда как необходимость назначения женщинам, перенесшим ИМ, β-блокаторов доказана [8, 9]. Несмотря на более высокий уровень холестерина (ХС), статины женщинам также назначались достоверно реже (стандартизованные показатели) (см. *табл. 3*), что подтверждается и в других исследованиях. Вместе с

тем при анализе всех исследований эффектов липиднижающей терапии доказана первостепенная необходимость использования статинов у женщин [26, 27]. Однако женщинам достоверно чаще назначали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, что подтверждают данные литературы, и это обусловлено, вероятно, большей частотой у женщин АГ (см. *табл. 3*). В то же время в крупных рандомизированных исследованиях было показано, что у женщин после ИМ наблюдается меньшая эффективность ИАПФ в отношении снижения смертности по сравнению с мужчинами [5]. При выписке мужчинам достоверно чаще рекомендовали проведения КВГ (см. *табл. 3*), что подтверждают данные литературы [8]. Таким образом, диагностические и лечебные процедуры на стационарном этапе проводились женщинам в неполном объеме [12, 26].

В течение первого года после ИМ КВГ была проведена 105 пациентам: 6 (1,6%) женщинам и 99 (19,3%) мужчинам, $p < 0,001$ (стандартизованные показатели: 112 и 540 соответственно, $p < 0,001$). Недостаточное количество проведенных КВГ женщинам продемонстрировано и в других исследованиях. В ходе обследования выявлена необходимость хирургической реваскуляризации у 92 пациентов: у 5 (83,3%) женщин и 87 (87,9%) мужчин. Есть данные о том, что мужчины и женщины одинаково часто нуждаются в АКШ, хотя женщинам обычно требуется меньшее количество шунтов [28, 29]. В то же время в настоящей выборке больных АКШ было проведено лишь одной женщине (из пяти) и двоим мужчинам (из 87). ЧТКА была проведена только семи мужчинам (она была показана по данным КВГ 25 мужчинам и одной женщине).

Полученные различия, конечно, не отражают реальной потребности женщин в данном вмешательстве, так как женщинам КВГ проводилась значительно реже, чем мужчинам. По данным других авторов [17, 29], женщинам реже проводят КВГ, ЧТКА и АКШ даже после поправок на возраст и исходные характеристики, и положение вещей за последнее десятилетие не изменилось, несмотря на то, что в настоящее время появляется все больше сообщений об отсутствии различий в смертности мужчин и женщин после ЧТКА и АКШ при строгом учете показаний и адекватной предшествующей подготовке [23, 25]. На основании выше изложенного проведение инвазивных лечебных процедур, особенно АКШ, у пациентов с ИМ обоего пола следует оценить как недостаточное, особенно у женщин (см. *табл. 3*)

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что у женщин инфаркт миокарда начинает регистрироваться в возрасте 40–50 лет, что на 10 лет позже, чем у мужчин. Почти половина (42,4%) женщин с ИМ приходится на возраст от 70 до 80 лет. У женщин с ИМ выявляется большее количество сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, острое нарушение мозгового кровообращения) и сердечно-сосудистых факторов риска (ожирение, отягощенная наследственность по ИБС и артериальной гипертензии, гиперхолестеринемия), развитие ИМ чаще предваряется эпизодом нестабильности стенокардии. Крупноочаговый же ИМ у женщин характеризуется более тяжелым течением, чем у мужчин, чаще сопровождается недостаточностью кровообращения, пароксизмами фибрилляции предсердий. Однако после проведения стандартизации по возрасту выявляются в целом менее тяжелое течение ИМ у женщин, реже сопровождающееся нарушениями ритма, и меньшая госпитальная смертность. Вне зависимости от возраста женщины с ИМ позже, чем мужчины, поступают в стационар и получают неполный комплекс диагностических и лечебных процедур, в том числе инвазивных.

Представленные в настоящем исследовании данные анализируют ситуацию 2001–2002 гг. Хочется верить, что в настоящее время увеличение возможностей оказания квалифицированной помощи пациентам с острым коронарным синдромом, в том числе расширение использования инвазивных методов лечения, а также изменение менталитета кардиологов стирают грань между объемом и содержанием лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов с ИМ разного пола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Косицина И.В., Джаиани Н.А. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний и их лечения у женщин. Кардиология 2005; 1: 98–102.
2. Холдрайт Д. Распространенность, этиология и прогноз ишемической болезни сердца у женщин. Сердце и метаболизм 2002; 7: 7–12.
3. Mansur A.P., Gomes E.P., Avakian S.D. Clustering of traditional risk factors and precocity of coronary disease in women. Int J Cardiol 2001; 81(2-3): 205–9.

4. Кокурина Е.В., Шальнова С.А., Калинина А.М., Бочкарева Е.В. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: современный взгляд на проблему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(6): 81–6.
5. Bello N., Mosca L. Epidemiology of Coronary heart disease in Women. Progr Cardiovasc Dis 2004; 46(4): 287–95.
6. Murabito J.M., Evans J.S., Larson M.G., Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease prevention. Circulation 1993; 88: 2548–55.
7. Raine R., Goldfrad C., Rowan K., Black N. Influence of patient gender on admission to intensive care. J Epidemiol Com Health 2002; 56(6): 418–23.
8. Trappolini M., Chilotti F.M., Rinaldi R., et al. Sex differences in incidence of mortality after acute myocardial infarction. Ital Heart J 2002; 3(7): 759–66.
9. Vittinogh E., Shlipak M.G., Varosy P.D., et al. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Ann Intern Med 2003; 138: 81–9.
10. Matsui K., Fukui T., Hira K., et al. Impact of sex and its interaction with age on the management of and outcome for patients with acute myocardial infarction in 4 Japanese hospitals. Am Heart J 2002; 144(1): 101–7.
11. Moriel M., Feld S., Almagor Y., et al. Results of coronary artery stenting in women versus men: a single center experience. Isr Med Assoc J 2003; 5(6): 398–402.
12. Schoenberg N.E., Peters J.C., Drew E.M. Unraveling the mysteries of timing: women's perceptions about time to treatment for cardiac symptoms. Soc Sci Med 2003; 56(2): 271–84.
13. Pope J.H., Aufderheide T.P., Ruthazer R., et al. Missed Diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. N Engl J Med 2000; 342: 1163–70.
14. Ottesen M.M., Kober L., Jorgensen S. Determinants of delay between symptoms and hospitals admission in 5978 patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 1996; 17: 429–37.
15. O'Farrel P., Murray J., Huston P. Sex differences in cardiac rehabilitation. Can J Cardiol 2000; 16(3): 319–25.
16. Здоровье женщин и менопауза. (Пер. с англ.) М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004; 528.
17. Крутько В.Н., Смирнова Т.М. Анализ тенденций смертности и продолжительности жизни населения России в конце XX века. М.: УРСС, 2002; 45.
18. Ades P.A., Savage P.D., Tischler M.D., et al. Determinants of disability in older coronary patients. Am Heart J 2002; 143(1): 151–6.
19. Albert C.M., Chae C.U., Rexrode K.M. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. Circulation 2005; 111(4): 480–7.
20. Bjerzum L., Hamm L., Toft B., et al. Do general practitioner and patient agree about the risk factors for IHD? Scand J Prim Health Care 2002; 20(1): 16–21.
21. Bosma H., Marmot M., et al. Low job control and risk of coronary heart disease in Whitehall prospective cohort study. BMJ 1997; 314: 558–9.
22. Bostick R.M., Kushi L.H., Wu Y., et al. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. Am J Epidemiol 1999; 149(2): 151–161.
23. Bucher H.C. Social support and prognosis following first myocardial infarction. J Gen Int Med 1994; 9: 409–17.
24. Airaksinen K.E., Ikaheimo M.J., Linnaluoto M. Gender difference in autonomic and hemodynamic reactions to abrupt coronary occlusion. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 301–6.
25. Catipovic-Veselica K., Glavas B., Kristek J., Sram M. Components of type A behavior and two-year prognosis of patients with acute coronary syndrome. Psychol Rep 2001; 89(3): 467–75.
26. Di Cecco R., Patel U., Upshur R.E. Is there a clinically significant gender bias in post-myocardial infarction pharmacological management in the older (> 60) population of a primary care practice? BMC Fam Pract 2002; 3(1): 8.
27. Chandra N.C., Ziegelstein R.C., Rogers W.J., et al. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. Arch Int Med 1998; 158(9): 981–8.
28. Лебедева Н.Б. Клиническая и прогностическая значимость психофизиологических характеристик у больных инфарктом миокарда. Возможность их коррекции. Дисс. ...канд. мед. наук. Новосибирск, 2001; 23.
29. Марцияш А.А., Тарасов Н.И., Крикунова З.П., Сиворонова И.И. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца на санаторном этапе восстановительного лечения. Тез. докл. «Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения». Росс. национал. конгресс кардиологов. М., 2001; 247.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН

РЕЗЮМЕ

Освещаются вопросы эпидемиологии, патогенеза, прогноза и лечения артериальной гипертонии (АГ) у женщин. Представлены данные о течении АГ у женщин в период беременности и лактации, на фоне использования контрацептивов в менопаузе. Проанализированы особенности проведения заместительной гормональной терапии в постменопаузальный период при наличии АГ. Обсуждаются условия выбора оптимальной антигипертензивной стратегии и ее роль в предупреждении развития сердечно-сосудистых осложнений АГ у женщин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, женщины.

ABSTRACT

The author discusses the issue of epidemiology, pathogenesis, prognosis and treatment of arterial hypertension (AH) in women. In the article summarized the data on the course of AH in women during pregnancy and lactation, in contraceptive using, in menopause. Also, the features of hormonal replacement therapy in postmenopausal women with AH were analyzed. The conditions of optimal choice antihypertension strategies and its role in prevention of cardiovascular complication of AH in women were discussed.

Key words: arterial hypertension, treatment, women.

С.В.Недогода

Волгоградский государственный медицинский университет

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Недогода Сергей Владимирович, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины, проректор по лечебной работе Волгоградского государственного медицинского университета*

Адрес: *400131 Волгоград, пл. Павших борцов, 1*

В настоящее время проблема наличия гендерных (половых) различий в течении сердечно-сосудистых заболеваний активно дискутируется в медицинской литературе. Применительно к артериальной гипертензии имеющиеся рекомендации [1, 2] лишь констатируют следующие факты:

- пероральные контрацептивы могут повышать АД, и поэтому во время их применения необходимо регулярно его контролировать. В этом случае повышение АД требует перехода на другие методы контрацепции;
- в тоже время при заместительной гормональной терапии (ЗГТ) не наблюдается повышение АД;
- женщины с АГ требуют более тщательного наблюдения во время беременности. Метил-допа, β-адреноблокаторы и вазодилататоры являются более предпочтительными препаратами с точки зрения безопасности плода. ИАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII) противопоказаны во время беременности.

Очевидно, что этого явно не достаточно для проведения дифференцированной антигипертензивной терапии у женщин [3]. В этой связи целесообразно рассмотреть особенности артериальной гипертензии у женщин по следующим направлениям:

- эпидемиология;
- патогенез;
- артериальная гипертензия и «проблемные» ситуации в жизни женщины:
  - беременность и лактация;
  - контрацепция;
  - менопауза;
  - удаление яичников;
- особенности антигипертензивной терапии;
- антигипертензивная терапия и ЗГТ.

Эпидемиология

По данным крупных эпидемиологических исследований (*рис. 1*), с возрастом (старше 60 лет) у женщин по сравнению с мужчинами выявляется более высокий уровень систолического АД (САД) и более низкий уровень диастолического АД (ДАД). Естественно, что это приводит к повышению

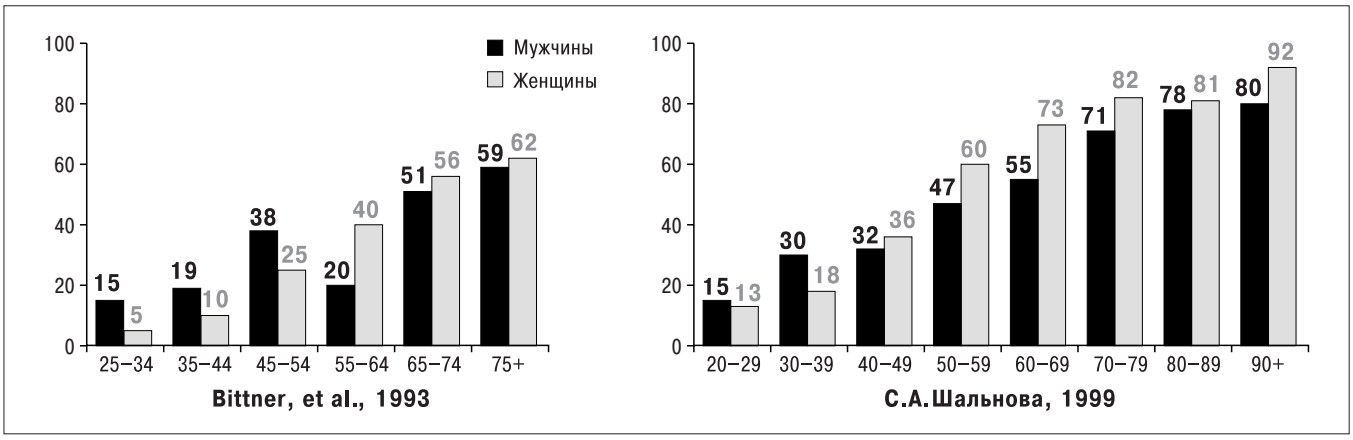


Рисунок 1. Распространенность артериальной гипертензии среди мужчин и женщин

пульсового АД (ПАД). При этом до 50 лет женщины реже, чем мужчины, имеют повышение АД [4]. Но уже к 60 годам частота артериальной гипертензии становится практически одинаковой у мужчин и женщин. В более пожилом возрасте у женщин чаще, чем у мужчин обнаруживаются высокие показатели АД. Так, повышение АД отмечается у 50% женщин старше 45 лет и 75% – старше 65 лет. При этом у женщин в перименопаузе повышение АД отмечается в 2 раза чаще, чем у женщин с сохраненным циклом этого же возраста.

Следствием таких возрастных особенностей в изменении АД является тот факт, что риск развития инсульта и поражения почек у женщин в молодом и среднем возрасте ниже, чем у мужчин. Однако после наступления менопаузы он становится выше (*рис. 2*). Изолированное повышение АД (артериальная гипертензия без сопутствующих факторов риска) считается причиной 70% инсультов у женщин и только 30% – у мужчин. САД у женщин – второй по значимости после возраста фактор риска развития ИБС (у мужчин – четвертый, после возраста, уровня общего холестерина, курения).

Женщины лучше информированы о наличии у них артериальной гипертензии и чаще принимают антигипертензивные препараты, но реже достигают целевого уровня АД. Так, согласно данным National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999–2000, 71% женщин знают о наличии у них повышенного АД, в то время как среди мужчин этот показатель составляет 66%. Проходят терапию по поводу артериальной гипертензии 62% женщин, в то время как мужчины делают это только в 54% случаев. Тем не менее при этом только 48% женщин, наблюдаемых по поводу артериальной гипертензии, и 30% в популяции в целом имеют целевой уровень АД (> 140/90 мм рт. ст.). У мужчин эти показатели составляют, соответственно, 60 и 33%.

В большом (12 383 женщины) исследовании Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS) изучались особенности артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. Было установлено, что только 36% из них имеют нормальные показатели АД, в то время как 64% женщин получают антигипертензивные препараты. Среди факторов риска были выявлены повышенное потребление алкоголя (36% злоупотребляли алкоголем, 32 – употребляли алкоголь умеренно, 46% не употребляли алкоголь), гиподинамия (45% имели умеренные физические нагрузки, а у 31% они были менее 4 ч в неделю), избыточная масса тела (48% с индексом массы тела > 27,3 кг/м^2).

Патогенез

Считается, что различия (величина натрийуреза и сосудистого сопротивления) в патогенезе артериальной гипертензии у мужчин и женщин связаны с соотношением эстрогенов и тестостерона в крови. Повышение уровня тестостерона в период менопаузы на фоне снижения уровня эстрогенов приводит не только к повышению АД, но и вызывает задержку жидкости. Повышение уровня эстрогенов сопровождается увеличением почечной экскреции нат-

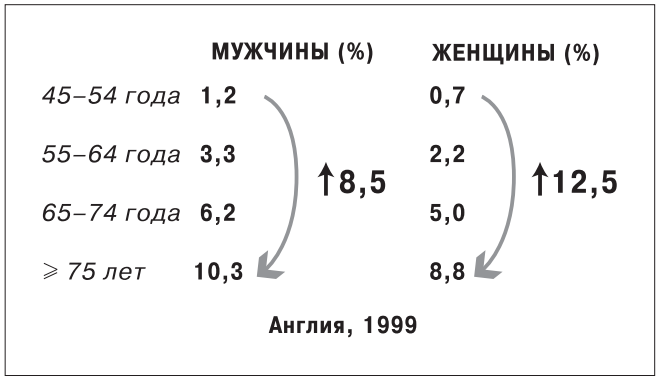


Рисунок 2. Изменение риска развития инсульта в зависимости от возраста у мужчин и женщин

рия. Натрий-зависимая форма артериальной гипертензии достаточно быстро развивается после овариоэктомии. У женщин намного чаще, чем у мужчин, имеет место нарушение вкусовой солевой чувствительности, что приводит к повышенному потреблению соли с пищей. Следом за нарушением обмена натрия отмечается активация (часто одновременная) симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Известно, что нормальный уровень эстрогенов у женщин является важнейшим фактором, который способствует:

- урежению ЧСС;
- усилению вазодилатации;
- снижению активности ренина (на 30%) и ангиотензина II;
- снижению уровня адреналина;
- снижению уровня инсулина;
- снижению активности β-адренорецепторов;
- улучшению регионарного кровотока (снижение тонуса артерий);
- улучшение церебрального кровотока;
- повышению продукции простациклина эндотелием;
- уменьшению синтеза тромбоксана А2 тромбоцитами;
- увеличению продукции оксида азота;
- повышению чувствительности к инсулину;
- антиоксидантному действию.

В последнее время все большее значение стали придавать повышению жесткости крупных сосудов, которая объясняет высокую частоту изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСГ) и раннее поражение органов-мишеней. Считается, что при этом имеет место повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Кроме этого, для женщин с артериальной гипертензией характерны:

- большая частота развития ИСГ, особенно в старших возрастных группах;
- более высокое пульсовое АД;
- более высокая величина ЧСС и сердечного индекса;
- более выраженная постпрандиальная гипотония;
- более выраженное (до 50%) повышение АД при статической нагрузке;
- нагрузка по систолическому АД (сутки, день, ночь) выше у женщин с АГ, развившейся в период менопаузы;
- снижение уровня эстрадиола сопровождается увеличением вариабельности АД;
- при психо-эмоциональном стрессе у женщин со сниженным уровнем эстрогенов наблюдается более существенное повышение уровня кортизола, норадреналина, АПФ, ангиотензина II, простациклина и АД;
- гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) у женщин встречается чаще, чем у мужчин; причем преобладает концентрическая ГЛЖ (утолщение стенок без изменения размеров полости). У мужчин чаще наблюдается эксцентрическая ГЛЖ;
- при повышении уровня ФСГ (45% больных в перименопаузе) увеличивается вариабельность АД (до 80%) и циркадного ритма АД (70 и 50% по систолическому и диастолическому АД, соответственно);
- около 20% женщин являются «non-dippers», 20 – «over-dippers», 5% – «night-peakers»;
- в два раза чаще, чем у мужчин, встречается чрезмерное снижение (> 20%) АД (особенно САД);
- более 50% женщин с артериальной гипертензией имеют компоненты метаболического синдрома (сахарный диабет II типа – 63,5%) и повышенный индекс массы тела (49,6%).

Кроме этого, у женщин меньше диаметр аорты и протяженность артериальных сосудов.

Артериальная гипертензия и «проблемные» ситуации в жизни женщины

В принципе следующие клинические ситуации встречаются исключительно у женщин:

- беременность и лактация;
- контрацепция;
- удаление яичников;
- предменструальный синдром;
- менопауза.

Очевидно, что каждая из них требует своих специфических подходов при проведении антигипертензивной терапии.

Беременность и лактация. Проблеме коррекции АД при беременности посвящены целые руководства и специальные рекомендации. По сути же врачу необходима информация о том, когда необходимо начинать лечение, до каких показателей и какими препаратами снижать АД.

При первой беременности АД повышается у 10–25% женщин, при повторных беременностях – у 10%.

Критериями артериальной гипертензии при беременности считаются:

- ДАД > 110 мм рт. ст. (однократное измерение) или > 90 мм рт. ст. (два измерения минимум) после 20-й недели беременности;
- повышение ДАД > 15 мм рт. ст. или САД > > 30 мм рт. ст. по сравнению с исходным при развитии у женщины артериальной гипертензии после 20-й недели беременности (критерии American College of Obstetricians and Gynecologists);

Таблица 1

FDA классификация по применению лекарств во время беременности и лактации

Категории	Интерпретация
A	Безопасность для плода доказана в клинических исследованиях
B	Риск для людей отсутствует (исследования на животных могли выявить риск)
C	Риск не известен. Адекватные клинические исследования на людях отсутствуют; исследования на животных могли выявить риск
D	Возможен риск для плода
X	Противопоказаны. Риск для плода доказан

● при ранее существовавшей артериальной гипертензии – повышение АД > 140/90 мм рт. ст. до 20-й недели беременности (в норме, в первой половине беременности АД снижается из-за снижения сосудистого сопротивления).

К факторам риска развития повышения АД во время беременности относят:

● наличие артериальной гипертензии;

● неблагополучный семейный анамнез по артериальной гипертензии;

● преэклампсия в анамнезе;

● возраст (моложе 20 и старше 35 лет);

● первая или пятая и больше беременности;

● ожирение;

● низкий социальный статус;

● сахарный диабет;

● патология почек.

Считается, что контролировать АД необходимо ежемесячно в первые 6 месяцев беременности, а после 28 недели беременности – 1–2 раза в неделю. Измеряют АД в положении сидя. Если беременность наступила на фоне уже существующей артериальной гипертензии, то необходимо прекратить терапию и АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II и диуретиками. До 12 недели беременности предпочтительно использовать немедикаментозные методы коррекции АД.

Госпитализация женщин с артериальной гипертензией во время беременности абсолютно показана в следующих случаях:

● преэклампсия (независимо от уровня АД);

● при повышении ДАД свыше 110 мм рт. ст. и с клиническими симптомами в любые сроки беременности;

● при повышении ДАД свыше 100 мм рт. ст. и в третьем триместре беременности.

Медикаментозная терапия показана при САД > > 150 мм рт. ст. и/или ДАД > 100 мм рт. ст.

Целевым АД при беременности считается: среднее АД < 126 мм рт. ст. (но не <105 мм рт. ст.) и/или ДАД < 105 мм рт. ст. (но не < 90 мм рт. ст.).

Таблица 2

Возможность применения препаратов во время беременности и лактации

Препараты	Беременность	Лактация
Амлодипин	C	?
Анетолол	D	–
Бетаксолол	C	–
Бисопролол	C	?
БРАТ II	I – C, II–III – D	?
Верапамил	C	+ проникает
ГХТЗ	B	–
Дилтиазем	C	+ проникает
Доксазозин	C	+ не проникает
ИАПФ	X	+ проникает
Индапамид	B	+ не проникает
Карведилол	C	–
Клонидин	C	–
Метилдопа	A	–
Метопролол	C	–
Моксонидин	X	–
Нифедипин	C	+ проникает
Пропранолол	C	–
Рилменидин	X	–
Резерпин	X	–
Спиронолактон	D	–

Традиционно препаратом выбора для лечения артериальной гипертензии во время беременности считается метил-допа в суточной дозе до 3 г. При назначении антигипертензивных препаратов в период беременности и лактации необходимо руководствоваться существующими рекомендациями об их безопасности (*табл. 1, 2*).

Контрацепция. Прием контрацептивов повышает риск развития артериальной гипертензии в 2–3 раза. Обычно наблюдается повышение САД на 5–7 мм рт. ст. и ДАД – на 1–2 мм рт. ст. Повыше-

ние АД более 140/90 мм рт. ст. отмечается у 5% женщин, принимающих оральные контрацептивы более пяти лет.

Возможные механизмы повышения АД на фоне приема оральных контрацептивов:

- изменения гемодинамики (увеличение веса, объема плазмы, сердечного выброса и задержка натрия);
- повышение активности ренина;
- развитие инсулинрезистентности.

Риск повышения АД существенно выше при использовании монофазной комбинации, чем при бифазной и трехфазной комбинациях. Вероятно, это связано с тем, что доза прогестина в монофазной комбинации существенно выше, чем в других более современных комбинациях.

Риск развития артериальной гипертензии на фоне приема оральных контрацептивов повышен:

- при наличии АГ в семейном анамнезе;
- у женщин старше 35 лет;
- при наличии ожирения;
- при наличии патологии почек;
- при длительном приеме контрацептивов;
- повышении АД во время беременности.

Возможные механизмы повышения АД на фоне приема оральных контрацептивов:

- изменения гемодинамики (увеличение веса, объема плазмы, сердечного выброса и задержка натрия);
- РАС (повышение активности ренина).

Для того, чтобы снизить риск развития артериальной гипертензии при гормональной контрацепции, должны применяться препараты с низким содержанием эстрогенов или только прогестерон-содержащие препараты. АД следует измерять каждые 3–6 мес. Если на фоне применения гормональных контрацептивов сохраняется повышение АД, то следует рекомендовать переход на другие методы контрацепции. В тех случаях когда, несмотря на повышение АД, имеется необходимость в продолжении приема контрацептивов, для коррекции АД рекомендуется назначение диуретиков. Обычно АД снижается до нормы через 3 мес после отмены контрацептивов.

Необходимо отметить, что по данным The Nurses' Health Study, женщины, принимающие контрацептивы, действительно имеют более высокий риск повышения АД (относительный риск = 1,8; 95% доверительный интервал 1,5–2,3) по сравнению с женщинами, никогда не использовавших гормональные контрацептивы. Однако при этом абсолютный риск остается относительно невысоким (41,5 случая повышения АД на 10 000 пациенто-лет гормональной контрацепции).

Удаление яичников. Механизмы повышения АД такие же, как при физиологической менопаузе. В этом случае большое значение имеет адекватная заместительная гормональная терапия.

Менопауза. По мнению бывшего президента American Heart Association S.Oparil, приблизительно половину всех больных с гипертонической болезнью составляют женщины в постменопаузе. В менопаузе около 70% женщин имеют повышение АД [5].

До недавнего времени данные о влиянии менопаузы на уровень АД у женщин были достаточно противоречивыми [6]. Так в Фрамингемском исследовании было показано, что наступление менопаузы не сопровождается повышением АД. Два других крупных проспективных эпидемиологических исследования (NHANES III и Canadian Heart Health Surveys) выявили быстро прогрессирующее повышение САД в перименопаузе до 60-летнего возраста, после чего темп его повышения замедляется. Даже после стандартизации по основных демографическим показателям у женщин в менопаузе частота повышения АД в два раза больше, а САД выше на 4–5 мм рт. ст., чем у женщин в пременопаузе [7].

В период менопаузы в первую очередь снижается концентрация эстрадиола. Однако снижение протективного действия эстрогенов – не единственная причина поражения сердечно-сосудистой системы в менопаузе. Вслед за гипоэстрогенией у многих пациенток развивается менопаузальный метаболический синдром [2, 9]. По последним данным, метаболический сердечно-сосудистый синдром встречается у 35–49% женщин в постменопаузе (NHANES III), и частота этого синдрома неуклонно увеличивается. У женщин в менопаузе имеется ежегодное повышение систолического АД на 0,5 мм рт. ст. ежегодно, по сравнению с женщинами с сохраненным циклом.

Фактически речь идет о менопазуальном метаболическом синдроме. Помимо высокой частоты артериальной гипертензии в период менопаузы существенно возрастает частота выявления СД II типа (в возрасте 40–50 лет – 3–5%, в возрасте 60 лет – 10–20%). В исследовании DECODE было показано, что даже умеренное повышение АД и нарушение чувствительности к инсулину значительно увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у женщин в постменопаузе [10]. Наиболее уязвимый период – пременопауза (после 45 лет и до наступления менопаузы), в котором наблюдается стремительное и резкое снижение уровня эстрогенов. Дефицит эстрогенов в период менопаузы влияет не только на метаболизм липопротеинов, но и на такие независимые факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, как уро-

вень глюкозы, инсулина и гомоцистеина. Эти изменения происходят на фоне того, что после 48 лет скорость любых метаболических процессов замедляется на 4–5% каждые 10 лет. Таким образом, создаются идеальные условия для развития висцерального или абдоминального ожирения, которое сегодня рассматривается как основа метаболических нарушений, ассоциированных с наступлением менопаузы [11]. Дефицит эстрогенов приводит к перераспределению жировой ткани с периферического (глютеофеморального) на центральный (абдоминально-висцеральный), более характерный для мужчин и прогностически наиболее неблагоприятный [12]. Висцеральная жировая ткань имеет низкую плотность α2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину, что делает ее практически не чувствительной к антилиполитическим эффектам инсулина [13]. Поэтому в постпрандиальный период большое количество свободных жирных кислот поступает в портальную систему, в печени, что приводит к активизации синтеза триглицеридов и глюконеогенеза.

В последние годы метаболический синдром рассматривается как вариант иммунного воспаления [14, 15]. Повышение уровня С-реактивного белка свыше 3 мг/л является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости. Его повышение – следствие увеличения секреции провоспалительного цитокина, интерлейкина-6. Уровень С-реактивного пептида прямо коррелирует с тяжестью ожирения, чувствительностью тканей к инсулину и уровнем инсулина натощак. Увеличение уровня С-реактивного пептида также наблюдается при повышении пульсового АД. Наступление менопаузы сопровождается увеличением уровня провоспалительных цитокинов. Более того, считается, что С-реактивный пептид является предиктором развития метаболического синдрома у женщин, но не у мужчин. В исследовании Women's Health Study было показано, что уровень С-реактивного пептида у женщин имеет большее прогностическое значение, чем уровень холестерина ЛПНП.

Для менопаузального метаболического синдрома характерна быстрая прибавка массы тела за короткое время (6–8 мес). У женщин в постменопаузе прослеживается четкая взаимосвязь между объемом висцеральной жировой и чувствительностью тканей к инсулину, уровнем триглицеридов, холестерина ЛПВП и глюкозы в крови натощак. Повышенный уровень свободных жирных кислот угнетает активность NO синтетазы сосудистой стенки и способствует развитию дисфункции эндотелия. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия являются триггерными факторами целого каскада патологических реакций. Так, гиперинсулинемия усиливает накопление ионов кальция и натрия в миоцитах сосудистой стенки, повышая чувствительность сосудов к любому прессорному воздействию. Гиперадреналинемия обуславливает развитие вегетативных составляющих менопаузального метаболического синдрома и увеличивает ударный и минутный объемы сердца, увеличивает постнагрузку на миокард.

Клиническим проявлением гормонального дисбаланса считается большая суточная вариабельность АД. В ночные часы возможно снижение АД до столь низких значений, что могут развиться серьезные осложнения, вплоть до транзиторной ишемической атаки или инсульта.

Гипергликемия и повышенное образование конечных продуктов гликозилирования снижают опосредствованную эстрадиолом продукцию оксида азота и увеличивают оксидативный стресс, ускоряя атерогенез.

Нарушения углеводного обмена наблюдаются уже в пременопаузальном периоде. Поэтому, вероятность сахарного диабета II типа у женщин старше 45 лет в два раза выше, нежели у мужчин того же возраста. Риск заболеваемости ИБС у женщин с диабетом выше, чем у мужчин, относительный риск смерти от ИБС при наличии диабета увеличивается в 1,9 раза у мужчин и в 3,3 раза – у женщин.

По данным исследования Framingham Offspring Study, в которое были включены 2 406 мужчин и 2 569 женщин в возрасте от 18 до 74 лет, объединение трех и более метаболических факторов риска (гипергликемия, снижение холестерина ЛПВП, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ожирение, повышение систолического АД) ассоциируется с увеличением риска ИБС в 2,39 раза у мужчин (95% ДИ 1,56–3,36) и в 5,9 раза – у женщин (95% ДИ 2,54–13,73). При этом суммирование факторов риска с возрастом наблюдалось только у женщин.

Таким образом, главной отличительной чертой артериальной гипертензии у женщин в период менопаузы является высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, предопределенный наличием у них метаболического синдрома. Выявлен и ряд закономерностей, характеризующих артериальную гипертензию у женщин на протяжении перименопаузы (состоящей из пременопаузы и постменопаузы):

- повышение активности симпатоадреналовой системы с формированием гиперкинетического типа кровообращении;
- выброс катехоламинов определяет высокую вариабельность АД в течение суток;
- выраженные нейровегетативные проявления климактерического синдрома и на фоне повыше-

ния АД в ряде случаев требует комбинации гипотензивной и заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Заместительная гормональная терапия в период менопаузы и АД

Данные о влиянии ЗГТ на уровень АД в период менопазуы достаточно противоречивы. В исследовании WHI было выявлено повышение САД на 1 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем при терапии конъюгированными эстрогенами и медроксипрогестероном в сравнении с плацебо 8506 женщин в постменопаузе. Почти такое же повышение САД (на 1,1 мм рт. ст.) наблюдалось и в группе пациенток, которая получала только эстрогены. Повышения ДАД не было выявлено ни на одном из режимов терапии. Дальнейший анализ 100,000 женщин в возрасте от 50 до 79 лет в исследовании WHI-OS [16] продемонстрировал увеличение риска повышения АД на 25% у женщин на ЗГТ по сравнению с теми, которые вообще никогда ее ни использовали. Однако в менее масштабных исследованиях были получены прямо противоположные результаты [17]. Так, в исследовании Baltimore Longitudinal Study on Aging было показано, что у женщин с нормальным АД в постменопаузе применение ЗГТ приводит к достоверно меньшему повышению САД по сравнению с теми женщинами, которые ее не получают. Уровень ДАД в обеих группах был одинаковым. В исследовании Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention trial (PEPI) также не было выявлено достоверного повышения САД и ДАД у женщин с нормальным АД в менопаузе при использовании ЗГТ. Более того, в нескольких небольших исследованиях при суточном мониторировании АД было выявлено снижение АД в ночные часы и восстановление нормального суточного профиля АД во время ЗГТ, что может сопровождаться органопротективным действием [18].

Трансдермальная терапия эстрогенами женщин в постменопаузе приводит к снижению симпатической активации. Кроме того, эстрогены могут прямо влиять на артериальную стенку резистивных сосудов, улучшая ее эластичность. Кроме этого, терапия эстрогенами приводит к увеличению уровня холестерина ЛПВП и снижению уровня холестерина ЛПНП, что, в конечном счете, снижает суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений [17].

Действительно, исследование Women's Health Initiative (WHI) продемонстрировало отрицательное влияние ЗГТ на сердечно-сосудистую заболеваемость у женщин в постменопаузе. Однако следует отметить серьезные недостатки этого исследования: пациентки были пожилыми (в среднем – 62 года, а это значит, что у них уже произошла кумуляция всех факторов риска), неудачный выбор прогестероновой составляющей ЗГТ (медроксипрогестерона ацетат – один из наиболее атерогенных гестагенов). Поэтому в настоящее время для окончательного решения вопроса о роли ЗГТ в снижении риска сердечно-сосудистой патологии в период менопаузы проводится несколько новых многоцентровых исследований, дизайн которых более корректен.

Таким образом, возможное незначительное повышение АД во время ЗГТ в менопаузе не должно быть причиной отказа от нее. В то же время ЗГТ не способна снизить АД и не должна использоваться с этой целью в менопаузе. У всех женщин в менопаузе, находящихся на ЗГТ, необходим контроль АД не реже одного раза в 6 мес [3].

Вместе с тем интересно, что женщины, получающие ЗГТ, имеют лучшую комплаентность к гипотензивной терапии по сравнению с теми, которые не находятся на ней. Это, вероятно, связано с большим вниманием к состоянию своего здоровья у женщин в менопаузе на ЗГТ.

Один из последних анализов результатов исследования WHI-OS был посвящен оценке влияния антигипертензивной терапии (средняя продолжительность наблюдения 5,9 года) на риск ИБС, инсульта и сердечно-сосудистую смертность у 30 219 женщин, не имевших сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. Женщины с артериальной гипертензией в 57,6% случаев получали монотерапию, в 31,8 – два гипотензивных препарата и только в 6,4% – три и более препаратов. Очень важно, что эти данные были получены в 1993–1998 гг., то есть задолго до того, как комбинированная терапия была рекомендована JNC 7 для пациентов со II стадией АГ и неконтролируемой артериальной гипертензией. Наилучший контроль (63%) АД был достигнут при монотерапии диуретиками, которая использовалась в 14% случаев. β-блокаторы обеспечивали контроль АД в 57%, ИАПФ – в 56% случаев, АК – 50%. Очень интересно, что использование различных комбинаций антигипертензивных препаратов не приводило к большей частоте достижения целевого уровня АД. Чаще всего это было связано с использованием неэффективных низких дозировок и применением нерациональных комбинаций. Сопутствующие заболевания, по данным WHI-OS, влияли на выбор тактики антигипертензивной терапии в следующих случаях:

- β-блокаторы чаще назначались женщинам, имевшим инфаркт миокарда в анамнезе;
- комбинированная терапия чаще использовалась у женщин, имевших неблагоприятный анамнез по сердечно-сосудистой патологии;

● антагонисты кальция чаще, чем другие антигипертензивные препараты, назначались при сопутствующем сахарном диабете.

Выводы из результатов исследования WHI-OS достаточно очевидны: женщины с артериальной гипертензией в период менопаузы в большинстве случаев не получают адекватной антигипертензивной терапии.

Влияние антигипертензивной терапии на «конечные точки» у женщин

Эффективность профилактики сердечно-сосудистых осложнений при антигипертензивной терапии у женщин бесспорна [19]. Мета-анализ 7 РКИ в зависимости от пола пациентов (Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention database) показал, что диуретики и β-блокаторы снижают относительный риск развития инсульта в одинаковой степени по сравнению с мужчинами. Снижение абсолютного риска ИБС у женщин было несколько меньшим, но и оно не было статистически достоверным по сравнению с мужчинами. При этом необходимо отметить, что исходный риск ИБС был меньше у женщин. В исследовании Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) антагонисты кальция оказались одинаково эффективными в снижении риска ИБС и инсульта у мужчин и женщин.

Последние крупные РКИ, с включением большего числа женщин с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, подтвердили одинаковую эффективность антигипертензивной терапии у них по сравнению с мужчинами. Так, например, в исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation study (HOPE) терапия ингибитором АПФ рамиприлом 2480 женщин сопровождалась 23% снижением риска по комбинированной конечной точке (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность). При этом для предотвращения одного события необходимо было пролечить 27 больных. Относительный риск сердечно-сосудистой смертности снизился у женщин на 38%. В исследовании Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) терапия 4963 женщин лозартаном была более эффективна по отношению конечных точек у женщин, чем у мужчин. В исследовании Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) влияние на конечные точки диуретика, ИАПФ и антагониста кальция было одинаковым у мужчин и женщин.

По данным исследования S.Wassertheil-Smoller, et al. (2004) [20] считается, что пятилетняя антигипертензивная терапия женщин старше 55 лет приводит к снижению:

● риска развития фатальных и нефатальных цереброваскулярных осложнений на 38% (ЧБНЛ = 78);

● риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на 25% (ЧБНЛ = 58);

● сердечно-сосудистой летальности на 17% (ЧБНД = 282).

Антигипертензивная терапия в течение пяти лет женщин в возрасте от 30 до 54 лет приводит к снижению риска развития:

● фатальных и нефатальных цереброваскулярных осложнений на 41% (ЧБНЛ = 264);

● фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на 27% (ЧБНЛ = 259).

Выбор антигипертензивного препарата при лечении женщин

Целевой уровень АД и принципы антигипертензивной терапии у женщин такие же, как и у мужчин. Выбор конкретного препарата в зависимости от сопутствующей патологии должен учитывать существующие рекомендации. Среди немедикаментозных методов коррекции АД наиболее важное значение имеет снижение потребления соли и веса. При наличии высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и поражении органов-мишеней лечение необходимо сразу начинать с комбинированной антигипертензивной терапии.

При выборе конкретного препарата следует помнить о том, что, по данным Mild Hypertension Study, у женщин приблизительно в два раза чаще, чем у мужчин, развиваются побочные эффекты при антигипертензивной терапии.

Серьезные нарушения углеводного и липидного обмена на фоне измененного вегетативного фона существенно затрудняют выбор конкретного препарата у женщин с метаболическим синдромом в менопаузе.

При выборе препарата для антигипертензивной терапии у женщин в менопаузе необходимо учитывать следующие его особенности [21]:

● отсутствие негативного влияния на нейровегетативные проявления климактерического синдрома;

● возможность уменьшения активности симпатоадреналовой системы;

● отсутствие отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен, уровень калия и костную систему (нейтралитет в отношении остеопороза);

● возможность комбинации с препаратами, использующимися для ЗГТ.

β-блокаторы. Симпатикотония – один из важных аргументов в пользу применения β-блокаторов. Однако их негативное действие на метаболизм липидов

и глюкозы, а также более низкая эффективность по сравнению с диуретиками в снижении риска инсульта и ИБС у женщин пожилого возраста лимитирует назначение этой группы лекарственных средств. В то же время ряд сопутствующих заболеваний (ИБС, ХСН) диктуют необходимость их применения. Минимализировать возможные негативные метаболические последствия применения β-блокаторов возможно при назначении карведилола (Кориола), который по данным исследования GEMENI выглядит предпочтительнее метопролола. Данные последних мета-анализов фактически указывают на недопустимость применения атенолола у проблемных больных с артериальной гипертензией.

Диуретики считаются препаратами выбора у большинства женщин в менопаузе и пожилом возрасте [22]. При применении классических тиазидных диуретиков у женщин имеется более высокий риск развития гипокалиемии и, как следствие, повышается риск возникновения дисгликемии и сахарного диабета II типа, чем у мужчин. Для диуретиков характерно менее выраженное влияние на липиды в пременопаузе по сравнению с постменопаузой. У женщин реже, нежели у мужчин, развиваются нарушения обмена мочевой кислоты, но чаще гипонатриемия. Возможной проблемой при применении тиазидных и петлевых диуретиков может быть развитие или усиление недержания мочи. Но очень важным достоинством диуретиков является их способность замедлять потерю костной массы и снижать риск переломов бедра у женщин в постменопаузе.

Избежать негативных метаболических эффектов у женщин возможно при использовании индапамида и его ретардированной формы. В недавно завершившемся российском исследовании МИНОТАВР было показано, что индапамид SR эффективно снижал не только АД у женщин, но и вес, и уровень глюкозы крови.

Таким образом, у женщин основой гипотензивной терапии должны быть метаболически нейтральные диуретики – Арифон ретард и Равел СР.

ИАПФ. Несомненным достоинством ИАПФ является их способность снижать риск развития сахарного диабета II типа, что особенно важно при высокой частоте метаболического синдрома у женщин. Характерный для ИАПФ побочный эффект в виде кашля у женщин встречается приблизительно в три раза чаще, чем у мужчин. А в пожилом возрасте он может стать причиной усиления стрессового недержания мочи.

Антагонисты кальция. Короткие антагонисты кальция могут усиливать гиперсимпатикотонию. Применяемые в терапии женщин эти препараты значительно чаще, чем у мужчин, вызывают отечность нижних конечностей. Следует иметь в виду отсутствие у антагонистов кальция отрицательного влияния на углеводный обмен, уровень калия и костную систему (нейтралитет в отношении остеопороза). Кроме того, дигидропиридиновые АК позволяют использовать комбинации с любыми другими классами гипотензивных препаратов и с препаратами, использующимися для ЗГТ.

Среди положительных свойств антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, в частности амлодипина, необходимо отметить способность благоприятно влиять на течение атеросклеротического процесса и улучшать эластичность сосудов. Данные исследования ASCOT являются еще одним аргументом в пользу выбора амлодипина среди других антагонистов кальция. Учитывая то, что именно сочетание гипотензивной терапии и назначения аторвастатина привело к максимальному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, представляется вполне логичным использовать комбинацию Тенокса и Аториса для женщин, имеющих сочетание артериальной гипертензии с нарушениями липидного обмена. Выбор именно этой комбинации генериков объясняется не только их более низкой стоимостью по сравнению с оригинальными препаратами, но и доказанной, в том числе и в российских исследованиях, терапевтической эквивалентностью с ними.

Агонисты имидазолиновых рецепторов. Этот класс препаратов выглядит весьма перспективным, особенно у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы. Агонисты имидазолиновых рецепторов уменьшают симпатическую гиперактивацию и повышают чувствительность периферических тканей к инсулину [23]. Причем при менопаузальном метаболическом синдроме уже через три месяца лечения обеспечивают снижение уровней глюкозы и инсулина и повышение чувствительности к нему тканей. Положительный эффект агонистов имидазолиновых рецепторов на углеводный и жировой обмен позволяет их рассматривать как один из вариантов базовой антигипертензивной терапии у женщин с метаболическим синдромом. Исследования CAMUS (Германия, 2006) и АЛМАЗ (Россия, 2006) показали, что препараты этого класса уменьшают гипертрофию левого желудочка и устраняют прогрессирование почечной недостаточности. Кроме этого, агонисты имидазолиновых рецепторов идеально сочетаются с диуретиками при комбинированной терапии.

α-адреноблокаторы. Благоприятно влияют на липидный обмен. Однако могут вызывать развитие тахикардии и недержание мочи.

Специфической проблемой у женщин пожилого возраста являются сексуальные нарушения. Наиболее часто они появляются или усиливаются при ис-

пользовании препаратов центрального действия, β-блокаторов и тиазидных диуретиков. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и ИАПФ могут положительно влиять на сексуальную функцию у женщин.

Таким образом, артериальная гипертензия у женщин имеет ряд, присущих только ей клинических особенностей, которые в значительной мере влияют на выбор тактики антигипертензивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al., and the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206–52.
2. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education. J Hypertens 2003; 21: 1011–53.
3. Mosca L., Collins P., Herrington D.M., et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2001; 104: 499–503.
4. Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–97.
5. Miller A.P., Bittner V., Oparil S. Hypertension. In: Wenger N., Collins P., eds. Women and Heart Disease. 2nd ed. London: Taylor & Francis. In press.
6. Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? Gynecol Endocrinol 1997; 11: 341–55.
7. Staessen J.A., Ginocchio G., Thijs L., et al. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. J Hum Hypertens. 1997; 11: 507–14.
8. Carr M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2404–11.
9. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356–9.
10. Toth M.J., Sites C.K., Eltabbakh G.H., Poehlman E.T. Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women. Diabetes Care 2000; 23: 801–6.
11. Nilsson P.M., Lind L., Pollare T., et al. Differences in insulin sensitivity and risk marker due to gender and age in hypertensives. J Hum Hypertens 2000; 14: 51–6.
12. Van Pelt R.E., Evans E.M., Schechtman K.B., et al. Waist circumference vs body mass index for prediction of disease risk in postmenopausal women. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 1183–8.
13. Brochu M., Starling R.D., Tchernof A., et al. Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2378–84.
14. Das U.N. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition? Curr Hypertens Rep 2004; 6: 66–73.
15. Engeli S., Feldpausch M., Gorzelniak K. et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. Diabetes 2003; 52: 942–7.
16. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M., et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension 2000; 36: 780–9.
17. Scuteri A., Bos A.J., Brant L.J., et al. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. Ann Intern Med 2001; 135: 229–38.
18. Kotchen J.M., Kotchen T.A. Impact of female hormones on blood pressure: review of potential mechanisms and clinical studies. Curr Hypertens Rep 2003; 5: 505–12.
19. Gueyffier F., Boutitie F., Boissel J.P., et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. Ann Intern Med 1997; 126: 761–7.
20. Wassertheil-Smoller S., Psaty B., Greenland P., et al. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. JAMA 2004; 292: 2849–59.
21. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. Curr Hypertens Rep 2002; 4: 464–70.
22. Pechere-Bertschlitz A., Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. Am J Hypertens 2004; 17: 994–1001.
23. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. J Hypertens 1999; 17(3): 29–35.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Часто ее причины, как и иные факторы риска ССЗ и поражения органов-мишеней, формируются именно в подростковом и молодом возрасте. Поэтому своевременные диагностика и лечение АГ у подростков имеет большое значение, особенно с учетом особенностей полового созревания и взросления организма юношей и девушек. В настоящее время критерии, классификацию и тактику лечения пациентов подросткового возраста с АГ в России регламентируют «Рекомендации по диагностике, лечению и артериальной гипертензии у детей и подростков» (2003), созданные экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Ассоциации детских кардиологов России (АДКР).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, подростковый возраст, девушки-подростки, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемия, ожирение.

ABSTRACT

Arterial hypertension (AH) remains one of the most prevalent cardiovascular diseases (CVD). Often the reasons of AH and other risk factors of CVD and target organ injury, form in adolescence and young age. Consequently, early diagnostics and treatment of AH in adolescent has a great importance, especially in consideration of the features of pubescence and organism forming in boys and girls. At present, criteria, classification and tactics of treatment adolescents with AH in Russian regulate in this guidelines «Recommendation on diagnostics, treatment and prophylaxis of AH in children and adolescents» (2003) created by experts of Society of Cardiology of the Russian Federation and Association of Russian Pediatric Cardiology.

Key words: arterial hypertension, adolescence, girls, cardiovascular risk factors, dyslipidemia, obesity.

О.А.Кисляк,
Н.В.Малышева,
Е.В.Петрова,
А.В.Стародубова

Российский государственный медицинский университет, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

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

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

Артериальная гипертензия остается одним из самых распространенных видов сердечно-сосудистой патологии, а ее наличие в разных возрастных группах во многом определяет сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В последние годы произошли значительные изменения в определении подходов к диагностике и лечению артериальной гипертензии. Были сделаны новые предложения по классификации и принципам лечения артериальной гипертензии для лиц старше 18 лет, основанные на принципах доказательной медицины. Даже в отношении данной группы пациентов существуют известные трудности при диагностике артериальной гипертензии и подборе адекватной терапии. Что касается подростков, то сложности выявления и лечения артериальной гипертензии у них еще более значительны. Критерии и классификация артериальной гипертензии у таких больных существенно отличаются от «взрослых пациентов», а доказательная база в отношении подростков несравненно меньше, чем для пациентов старше 18 лет. Поэтому для диагностики и лечения артериальной гипертензии в детском и подростковом возрасте используются особые рекомендации.

До последнего времени единственным документом, обоснованно регламентирующим подходы к этой проблеме, являлся опубликованный в США Второй отчет рабочей группы по контролю артериального давления у детей и подростков 1987 года с дополнениями 1996 года, где впервые были приведены эпидемиологические данные, полученные в исследовании NHANES II в 1976–1980 гг. (NATIONAL HEALTH and NUTRITION EXAMINATION SURVEY) на большой популяции детей и подростков [1]. Существенные изменения в эти рекомендации были внесены лишь в 2004 г., когда был представлен Четвертый отчет рабочей группы по диагностике, выявлению и лечению высокого артериального давления у детей и подростков [2]. За год до этого, в 2003 г., вышли в свет первые российские Рекомендации по

диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков, созданные экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России (ВНОК и АДКР, 2003). Именно эти Рекомендации и определяют в настоящее время современные критерии, классификацию и тактику лечения пациентов детского и подросткового возраста с артериальной гипертензией в нашей стране [3].

Сложности, связанные с диагностикой и лечением артериальной гипертензии у подростков, обусловлены, с одной стороны, многогранностью самой проблемы артериальной гипертензии, а с другой – определяются спецификой подросткового возраста. Бурный рост, мощные вегетативные влияния, значительно выраженные в этом возрасте, часто затрудняют своевременную диагностику артериальной гипертензии, а клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности лечения артериальной гипертензии в подростковом периоде недостаточно. В то же время важность выявления больных с артериальной гипертензией именно в подростковом и молодом возрасте является очевидной. Истоки артериальной гипертензии зачастую лежат именно в подростковом и молодом возрасте. В этот период начинают формироваться факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и, что особенно важно, поражение органов-мишеней: сердца, почек, сосудов.

Этапы полового созревания и взросления организма сопровождаются принципиальной перестройкой функционирования различных систем, которые различаются у юношей-подростков и девушек-подростков, что определяет некоторые отличия, существующие, прежде всего, в подходах к диагностике артериальной гипертензии в этих группах.

Нерешенность многих проблем медико-социального характера, отсутствие единого подхода к диагностике и лечению артериальной гипертензии у подростков, в частности у девушек-подростков, а также недостаток доказательных научных данных, касающихся соотношения медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, эффективности гипотензивных препаратов и возможных сроков их применения, затрудняют проведение адекватной профилактики и лечения артериальной гипертензии в подростковом возрасте. Большую сложность представляют и существующие различия в подходах к этой проблеме педиатров и терапевтов, что ведет к отсутствию преемственности в проведении профилактических и лечебных мероприятий.

Временные рамки подросткового периода

Существуют различные оценки подросткового возраста. Так, по рекомендациям экспертов ВОЗ 1974 г. подростковый возраст определяют как период, во время которого завершается половое развитие от появления вторичных половых признаков до наступления половой зрелости, психологические детские процессы сменяются поведением, характерным для взрослых, и происходит переход от полной социально-экономической зависимости от взрослых к их относительной социальной независимости. При таком подходе подростковый возраст включает в себя два важных, не полностью совпадающих по времени периода: пубертатный (от начала появления вторичных половых признаков до обретения способности к выполнению репродуктивной функции), а также период социального созревания, который начинается позднее пубертатного периода и заканчивается через несколько лет после завершения пубертатного периода [4].

В настоящее время за рубежом подростками считают лиц в возрасте 10–20 лет, и это имеет под собой основания, так как показано, что пубертатный период фактически начинается в возрасте около 10 лет, а период социального созревания не заканчиваются в возрасте 18 лет, а продолжается еще в течение 2–3 лет. Термин «подросток» в иностранной литературе имеет синоним «teenager», как раз отражающий период жизни от 13 до 19 лет. В нашей стране к подросткам относят лиц в возрасте от 10 до 18 лет, причем эту категорию лиц рассматривают как детский контингент и часто употребляют определение «дети подросткового возраста», а также используют такие термины, как «дети младшего школьного возраста» (возраст 7–11 лет) и «дети старшего школьного возраста» (возраст 12–18 лет). В то же время существует мнение о том, что подростковый возраст должен включать и определенный отрезок препубертатного и перипубертатного периода (от 7 до 9 лет), так как именно этот период характеризуется началом появления вторичных половых признаков.

С медицинской точки зрения, подростковый возраст – период гормональных и психоэмоциональных перестроек, одним из важнейших характеристик которого является половое развитие. В связи с этим очень важным для оценки состояния

любого подростка, в том числе девушки-подростка с артериальной гипертензией, является определение характеристик ее полового развития.

Имеются существенные отличия полового развития девушек-подростков и юношей-подростков [5]. Выделяют пять стадий развития половой системы: I стадия – препубертатный период, II – перипубертатный период, III – неопубертатный период, IV – пубертатный период и V стадия – постпубертатный период.

Стадии полового развития девушек-подростков представляют собой следующие этапы:

- I стадия (до 7–8 лет). Молочные железы, оволосение на лобке и под мышками отсутствуют. Соски приподняты.
- II стадия (8–11 лет). Начало развития молочных желез, их набухание, увеличение диаметра, но отсутствие пигментации ареол. Лобковые волосы отсутствуют или имеются редкие, слегка пигментированные волосы в области больших половых губ.
- III стадия (10–12 лет). Дальнейшее развитие молочных желез: они расширяются за края ареолы, пигментация которой пока все еще отсутствует. Появляются первые волосы под мышками и на лобке.
- IV стадия (11–13 лет). Существенное увеличение молочных желез. Начало пигментации ареол. Выступание ареолы и соска над поверхностью грудной железы. Взрослый тип оволосения под мышками и на лобке. Появление менструаций.
- V стадия (старше 14 лет). Молочные железы взрослой женщины. Оволосение по женскому типу с появлением густых волос.

Последовательность роста и развития девушек-подростков представлена на *рис. 1.* Известно, что процессы оволосения у девушек завершаются в более ранние сроки, чем у юношей-подростков, молочные железы формируются, как правило, до 14 лет. Половое развитие накладывает свой отпечаток и на физическое развитие подростков, и на формирование сердечно-сосудистой системы, и на регуляцию артериального давления. Все эти процессы отличаются у девушек и юношей подросткового возраста, поэтому во всех системах оценки обязательно учитывается половая принадлежность, а в случае нарушений полового развития могут меняться и подходы к оценке уровня артериального давления.

Существенные анатомо-физиологические особенности развития сердечно-сосудистой системы, несомненно, отражаются на динамике уровня артериального давления. В настоящее время

Рисунок 1. Последовательность роста и развития девушек

доказано, что величина артериального давления зависит от физического развития подростка. При пониженном физическом развитии показатели артериального давления меньше, чем у хорошо развитых подростков. Прогрессивное увеличение уровней как систолического, так и диастолического артериального давления происходит с возрастом (*рис. 2, 3*). Наиболее значительные изменения приходятся на возраст 13–18 лет и особенно заметны у юношей-подростков, у которых масса тела больше, а пубертатный период наступает позднее. Диастолическое артериальное давление повышается медленнее, чем систолическое, причем при наступлении полового созревания у девушек-подростков наблюдается тенденция к его небольшому снижению, что, возможно, связано с увеличивающейся эстрогенной активностью. Все эти особенности необходимо учитывать при диагностике артериальной гипертензии у подростков разного пола.

Эпидемиология артериальной гипертензии в подростковом возрасте

Результаты клинических и эпидемиологических исследований за последние десятилетия предоставили много данных о чрезвычайно раннем начале гипертензии у большого числа пациентов. Эпидемиологические данные свидетельствуют также о значительной распространенности артериальной гипертензии у детей и подростков. Так, артериальная гипертензия выявляется у детей в 6–14% случаев, а у подростков – в 4–18% случаев. Число случаев артериальной гипертензии в возрасте до 18 лет достигает своего максимума имен-

но в подростковом периоде (в возрасте 13–15 лет). Еще больше, чем артериальная гипертензия, в подростковом возрасте распространено высокое нормальное артериальное давление, которое некоторые авторы отождествляют с прегипертензией.

Этиология артериальной гипертензии

Существует устойчивое мнение, что у подростков чаще встречаются случаи вторичной гипертензии. Однако это не совсем так. Действительно, у детей в возрасте до 6 лет эссенциальная артериальная гипертензия не встречается. В возрасте 7–12 лет самыми частыми причинами артериальной гипертензии остаются паренхиматозные заболевания почек, реноваскулярные аномалии и эндокринные заболевания, тем не менее появляются и случаи эссенциальной гипертензии. Но с начала подросткового периода (после 10–12 лет) на первое место уверенно выходит эссенциальная артериальная гипертензия, составляя, по данным разных авторов от 75 до 90% всех случаев повышения артериального давления. Это значительно больше, чем у детей, но все же меньше, чем в возрасте старше 18 лет.

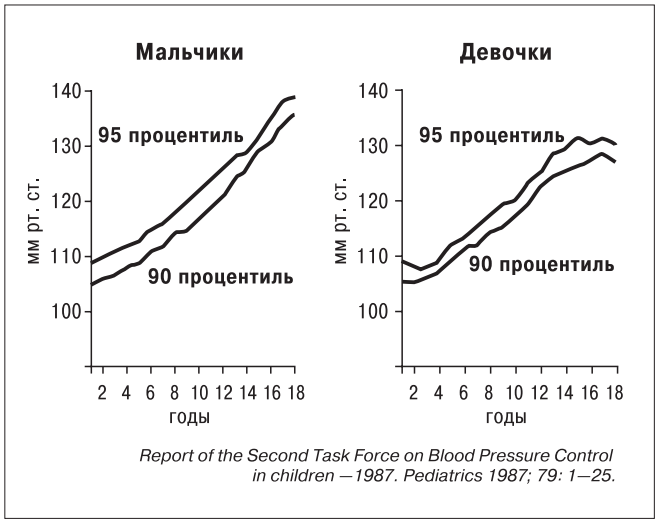


Рисунок 2. Возрастная динамика САД у детей и подростков

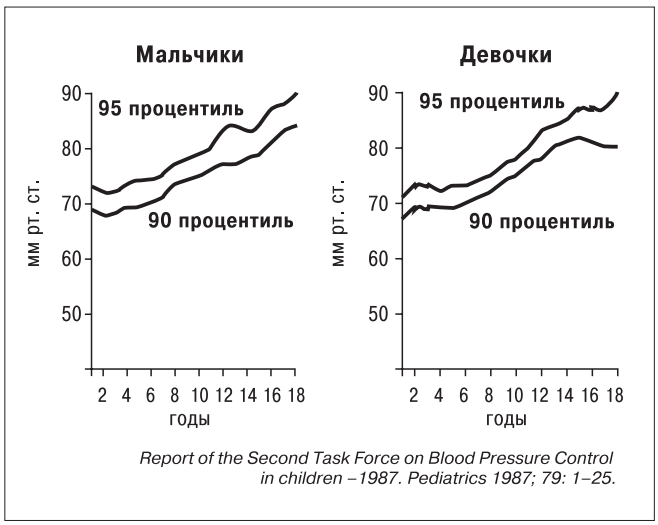


Рисунок 3. Возрастная динамика ДАД у детей и подростков

Критерии диагноза артериальной гипертензии

В возрасте старше 18 лет диагноз артериальной гипертонии устанавливается при уровне АД ⩾ 140/90 мм рт. ст. У подростков процесс диагностики артериальной гипертензии более сложный. Уровень артериального давления у подростков определяется размером тела и возрастом. Поэтому определение критериев артериальной гипертензии в подростковом возрасте проводится с помощью специальных таблиц, составленных с учетом пола, возраста и роста. Именно такой способ позволяет с большой точностью диагностировать артериальную гипертензию, исключив при этом влияние различий в росте подростков. Поэтому на первом этапе диагностики артериальной гипертензии у подростков необходимо определение по специальным таблицам процентиля роста, соответствующего полу и возрасту пациента (*табл. 1*).

Во время визита к врачу проводят трехкратное измерение артериального давления и вычисляют средние значения систолического и диастолического артериального давления на основании трех измерений артериального давления, проведенных с интервалом 2–3 минуты. Для исключения диагностических ошибок средние значения систолического и диастолического артериального давления определяют на трех визитах с интервалом 10–14 дней и только после этого сверяют полученные средние значения артериального давления с данными специальных таблиц, основанных на процентильном распределении уровней артериального давления у подростков разного пола и возраста в зависимости от процентиля роста.

На сегодняшний день наиболее точными являются таблицы, представленные в Четвертом отчете рабочей группы 2004 года. В них имеются данные о 50, 90, 95 и 99 процентиле САД и ДАД (полученном с использованием KV) у подростков различного пола и возраста в зависимости от процентиля роста (*табл. 2*). Использование таблиц и сопоставление с их данными средних значений САД и ДАД пациента, полученных по результатам трехкратного измерения артериального давления на одном

Таблица 1

Процентильное распределение роста (см) у мальчиков и девочек в возрасте от 10 до 18 лет [3]

Возраст (лет)	Мальчики						
	процентили						
	5	10	25	50	75	90	95
10	127,7	130,1	133,4	137,5	141,6	145,5	148,1
11	132,6	135,1	138,7	143,3	147,8	152,1	154,9
12	137,6	140,3	144,4	149,7	154,6	159,4	162,3
13	142,9	145,8	150,5	156,5	161,8	167,0	169,8
14	148,8	151,8	156,9	163,1	168,5	173,8	176,7
15	155,2	158,2	163,3	169,0	174,1	178,9	181,9
16	161,1	163,9	168,7	173,5	178,1	182,4	185,4
17	164,9	167,7	171,9	176,2	180,5	184,4	187,3
18	165,7	168,7	172,3	176,8	181,2	185,3	187,6
Возраст (лет)	Девочки						
	процентили						
	5	10	25	50	75	90	95
10	127,5	129,5	133,6	138,3	142,9	147,2	149,5
11	133,5	135,6	140,0	144,8	149,3	153,7	156,2
12	139,8	142,3	147,0	151,5	155,8	160,0	162,7
13	145,2	148,0	152,8	157,1	161,3	165,3	168,1
14	148,7	151,5	155,9	160,4	164,6	168,7	171,3
15	150,5	153,2	157,2	161,8	166,3	170,5	172,8
16	151,6	154,1	157,8	162,4	166,9	171,1	173,3
17	152,7	155,1	158,7	163,1	167,3	171,2	173,5
18	153,6	156,0	159,6	163,7	167,6	171,0	173,6

визите и подтвержденных на трех визитах с интервалами 10–14 дней, со значениями 90 и 95 процентиля артериального давления, соответствующими полу, возрасту и перцентилю роста пациента, позволяет сделать заключение о диагнозе. Так, например, если рост девушки-подростка в возрасте 16 лет составляет 160 см, что соответствует 50 процентилю роста, а среднее САД у нее 130 мм рт. ст., то это означает, что ее уровень САД превышает значение 95 процентиля артериального давления для данного возраста и роста, т.е. у данной девушки-подростка имеется артериальная гипертензия.

В Российских рекомендациях ВНОК и АКДР 2003 года предлагается в случае, если средние уровни систолического артериального давления и диастолического артериального давления на трех визитах меньше значений 90 процентиля для данного возраста, пола и роста, делать заключение о наличии у пациента нормального артериального давления. Если средние уровни САД и/или ДАД на трех визитах равны или превышают значения 90 процентиля, но меньше значений 95 процентиля для данного возраста, пола и роста, у подростка диагностируется высокое нормальное артериальное давление. Диагноз артериальной гипертензии ставится тогда, когда средние уровни САД и/или ДАД на трех визитах равны или превышают значения 95 процентиля для данного возраста, пола и роста. Согласно классификации выделяют две степени артериальной гипертензии у подростков:

- I степень – средние уровни САД и/или ДАД из трех измерений равны значению 95 процентиля для данной возрастной группы или превышают его, но менее, чем на 10 мм рт. ст.
- II степень – средние уровни САД и/или ДАД из трех измерений превышают на 10 мм рт. ст. и более значения 95 процентиля, установленные для данной возрастной группы.

Определение прогноза и формулировка диагноза

Уровень артериального давления является важнейшим, но далеко не единственным факто-

Таблица 2

Значения 50, 90, 95 и 99 процентилей систолического и диастолического артериального давления у подростков женского пола в возрасте от 10 до 18 лет в зависимости от их процентильного распределения роста [2]

Возраст (лет)	Процентили АД	Систолическое АД (мм рт. ст.) процентили роста*							Диастолическое АД (мм рт. ст.) процентили роста*						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
10	50-й	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90-й	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95-й	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99-й	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50-й	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90-й	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95-й	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99-й	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50-й	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90-й	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95-й	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99-й	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50-й	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90-й	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95-й	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99-й	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50-й	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90-й	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95-й	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99-й	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50-й	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90-й	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95-й	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99-й	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50-й	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90-й	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95-й	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99-й	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50-й	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90-й	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95-й	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99-й	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Примечание.

*Процентиль роста определяется по стандартным таблицам.

ром, определяющим тяжесть артериальной гипертензии, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого у пациентов старше 18 лет зависит от наличия или отсутствия факторов риска, поражений органов-мишеней и ассоциированных состояний. Однако у подростков использование такого подхода в неадаптированном виде невозможно, так как нормативные значения многих параметров отличаются от тех, которые используют у взрослых, а часть просто неприменимы.

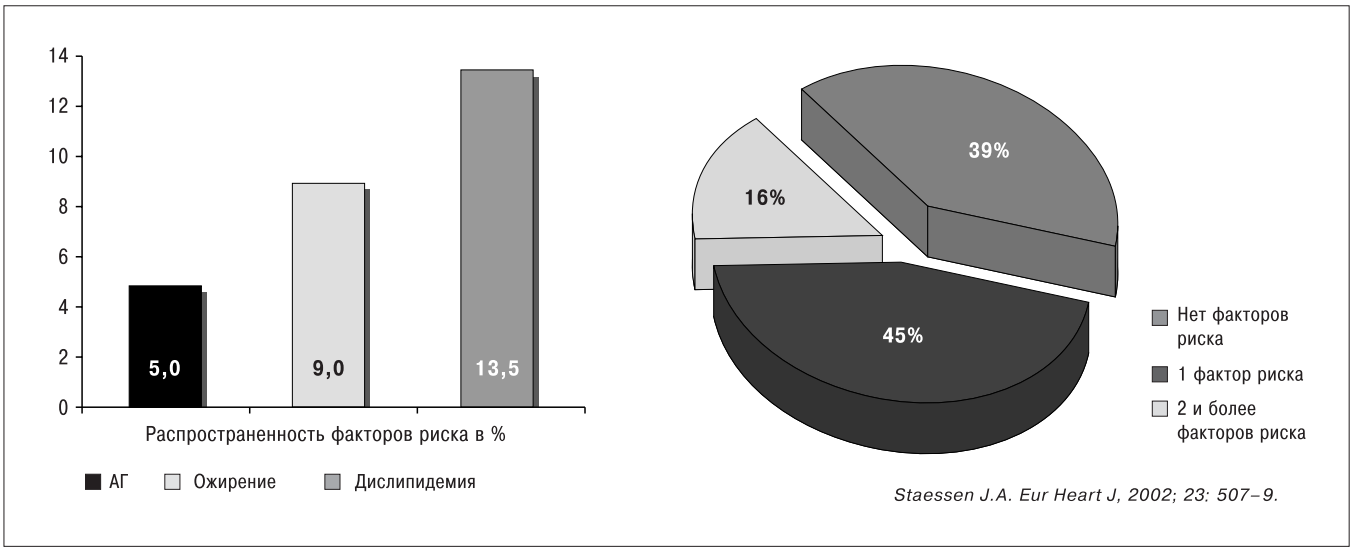


Рисунок 4. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска у подростков и лиц молодого возраста

В то же время известно, что многие факторы риска достаточно часто встречаются у подростков (*рис. 4*). Однако наблюдается значительная вариация в частоте выявления некоторых из них в разных исследованиях. В исследовании бельгийских подростков дислипидемия была обнаружена в 13,5% случаев [6]. При исследовании липидного профиля у детей и подростков в Санкт-Петербурге установлено, что в возрасте 15–17 лет у юношей-подростков различные виды дислипидемии встречаются в 26% случаев, а у девушек-подростков – в 19% случаев [7]. При этом число мальчиков с различными видами дислипидемий нарастает по достижении ими подросткового возраста (в возрастной группе до 9 лет дислипидемия встречается у 23%, в возрасте 10–14 лет – 24; 15–17 лет – у 26%). В то же время у девочек наблюдается противоположная динамика (в возрастной группе до 9 лет дислипидемия встречается у 27%, в возрасте 10–14 лет – 25; 15–17 лет – у 19%), что, возможно, связано с повышением эстрогенной активности. Установлено также, что имеются существенные половые отличия и в спектре нарушений липидного профиля (*рис. 5*). У девушек-подростков значительно реже встречается низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП) (4% против 8%) и высокий уровень триглицеридов (ТГ) (5% против 8%), в то

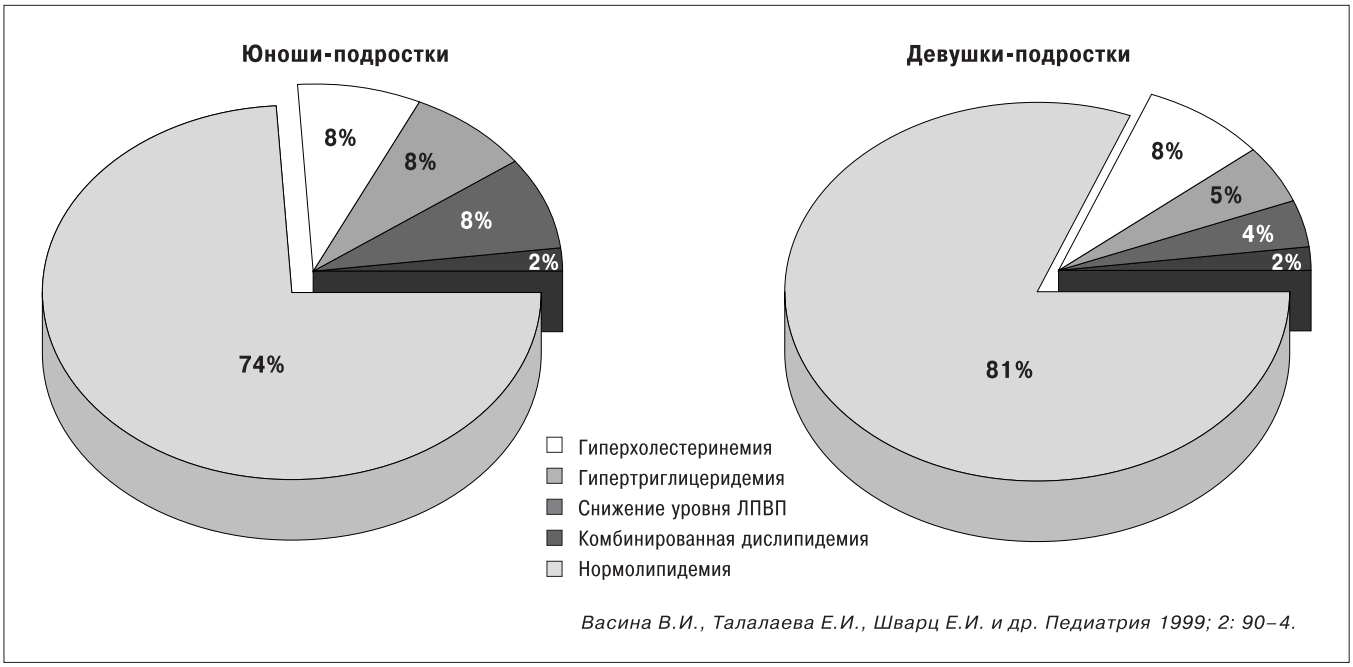


Рисунок 5. Типы дислипидемий у девушек и юношей подросткового возраста

время как гиперхолестеринемия встречалась с той же частотой (8%), как и у юношей-подростков. Эти отличия, по-видимому, также могут быть связаны со становлением гормональной половой функции у девушек.

У подростков, особенно с артериальной гипертензией, наибольшее значение из всех факторов риска как с научной, так и с практической точки зрения имеют избыточная масса тела и ожирение. Критерии ожирения у подростков по индексу массы тела (ИМТ) основаны на данных процентильного распределения, зависят от пола и возраста и вычисляются по специальным формулам.

Ориентировочные оценки можно проводить по формуле:

– у юношей:

● ожирение – ИМТ, кг/м^2 ⩾ возраст в годах + 14 (> 95 процентили);

● избыточный вес – ИМТ, кг/м^2 ⩾ возраст в годах + 14 – 4 (> 85 процентили);

– у девушек:

● ожирение – ИМТ, кг/м^2 ⩾ возраст в годах + 13 (> 95 процентили);

● избыточный вес ИМТ, кг/м^2 ⩾ возраст в годах + 13 – 4 (> 85 процентили).

У подростков абдоминальным считают ожирение при отношении окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) у девушек > 0,8, у юношей > 0,9. ОТ/ОБ > 0,7 рассматривается как нижний (глютеофеморальный) тип распределения жира, ОТ/ОБ между 0,7 и 0,8/0,9 – равномерное распределение жира.

В Рекомендациях Американской кардиологической ассоциации по первичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков (2003) предложены критерии выявления у детей и подростков с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (*табл. 3*), которые могут быть использованы в практической работе. К ним относятся уровень общего холестерина > 170 мг/дл (пограничный) и > 200 мг/дл (высокий); липопротеидов низкой плотности (ЛНП) > 110 мг/дл (пограничный) и > 130 мг/дл (высокий); триглицериды > 150 мг/дл; ЛВП < 35 мг/дл; САД и ДАД > значений 90 процентиля для соответствующего возраста, пола и роста; ИМТ > значений 85 процентиля (риск ожирения), ИМТ > значений 95 процентиля (ожирение) [8].

В Рекомендациях ВНОК и АДКР 2003 года предложено у подростков 16 лет и старше в практических целях устанавливать группы риска для

Таблица 3

Рекомендации по выявлению детей и подростков с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [8]

Факторы риска
Липидный профиль
ОХС > 170 мг/дл (пограничный) и > 200 мг/дл (высокий)
ЛНП > 110 мг/дл (пограничный) и > 130 мг/дл (высокий)
Триглицериды >150 мг/дл
ЛВП < 35 мг/дл
Артериальное давление
САД и ДАД > значений 90 процентиля для соответствующего возраста, пола и роста
Масса тела
ИМТ > значений 85 процентиля (риск ожирения)
ИМТ > значений 95 процентиля (ожирение)

пациентов с артериальной гипертензией I степени. Низкий риск устанавливается при отсутствии факторов риска и поражения органов-мишеней, средний риск, если имеются 1–2 фактора риска без поражения органов-мишеней, а высокий риск в том случае, если есть 3 и более факторов риска и/или поражения органов-мишеней.

Пациентов подросткового возраста с артериальной гипертензией II степени относят к группе высокого риска. Условный характер данной стратификации не позволяет считать ее достаточно объективной.

Имеется еще одна особенность формулировки диагноза при наличии артериальной гипертензии у подростков. В нашей стране при постановке диагноза артериальной гипертензии у лиц старше 18 лет используется термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г.Ф.Лангом в 1948 г., соответствующий употребляемому в других странах понятию «эссенциальная гипертензия».

Учитывая особенности артериальной гипертензии у подростков (связь с синдромом вегетативной дисфункции, часто лабильный характер артериальной гипертензии), диагноз гипертонической болезни можно устанавливать только у подростков 16 лет и старше в случае, когда первичная артериальная гипертензия сохраняется в течение одного года и более или в более ранние сроки – при наличии поражения органов-мишеней.

Гипертоническая болезнь I стадии предполагает отсутствие изменений в органах-мишенях, II стадии – при наличии поражений одного или нескольких органов-мишеней.

Профилактика и лечение подростков с артериальной гипертензией

Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, борьба с факторами риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и принципы немедикаментозного лечения артериальной гипертензии у подростков совпадают по основным позициям с теми, которые предложены для взрослых. В Рекомендациях Американской кардиологической ассоциации по первичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков (2003) предложены основные мероприятия по модификации образа жизни всех детей и подростков независимо от наличия у них факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (*табл. 4*). Эти мероприятия включают в себя постоянные меры по пропаганде здорового образа жизни, начиная с детского и подросткового возраста. Наиболее важными являются рекомендации по характеру питания, профилактике курения, необходимости вести физически активный образ жизни.

Основные принципы медикаментозной терапии артериальной гипертензии у подростков сформулированы в Рекомендациях ВНОК и АДКР 2003 г. (*табл. 5*). Важнейшими из них являются те, которые касаются показаний к назначению антигипертензивной терапии, что имеет принципиальное значение с учетом проблем, связанных с медикаментозным лечением артериальной гипертензии у лиц моложе 18 лет. Эти принципы учитывают не только необходимость своевременного назначения антигипертензивных препаратов для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но и целесообразность предотвращения необоснованных назначений таких препаратов. Именно поэтому практическим врачам следует учитывать, что значительная часть подростков, у которых выявлены повышенные значения артериального давления, не нуждается в медикаментозном лечении.

Согласно рекомендациям Второго отчета рабочей группы 1987 года до 1996 года в качестве препаратов первого выбора при лечении артериаль-

Таблица 4

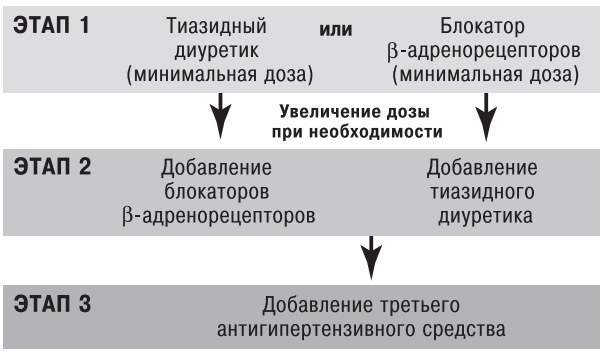
Рекомендации по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков [8]

Цели	Рекомендации
Диета	
● Здоровое питание ● Нормальная масса тела ● Желаемый липидный профиль ● Нормальное артериальное давление	● Оценка характера питания на каждом визите к врачу ● Определение энергетической ценности питания ● Включению в рацион фруктов, овощей, рыбы, зерновых и др. ● Ограничение продуктов, содержащих большое количество жира (< 10% от калорийности пищи в день), холестерина (< 300 мг в сутки) ● Ограничение потребления соли < 6 г в сутки ● Ограничение потребления сахара
Курение	
● Полный отказ от курения ● Не начинать курение ● Не подвергаться воздействию табачного дыма	● Опрос о курении родителей на каждом визите к врачу ● Опрос о курении подростка на каждом визите к врачу ● Предоставление полной и четкой информации о вреде курения ● Необходимо избегать контакта с табачным дымом дома, в школе, на работе, при встречах с друзьями
Физическая активность	
● Ежедневная физическая активность ● Борьба с сидячим образом жизни	● Оценка физической активности на каждом визите к врачу ● Физическая активность как минимум в течение 60 минут в день ● Физические упражнения должны доставлять удовольствие ● Спортивные тренировки подростков должны сочетаться с аэробными упражнениями ● Уменьшение времени, затрачиваемого на просмотр телевизора, работу с компьютером, видео-игры и пр. до 2 ч в день

Таблица 5

Общие принципы ведения детей и подростков с АГ [3]

1. При выявлении у подростка АД, соответствующего понятию «высокое нормальное АД», медикаментозная терапия не проводится. Рекомендуются немедикаментозное лечение и наблюдение.
2. При выявлении у подростка АД, соответствующего понятию «артериальная гипертензия I степени», медикаментозная терапия назначается при неэффективности немедикаментозного лечения в течение 6–12 мес.
3. При выявлении у ребенка или подростка артериальной гипертензии II степени медикаментозное лечение назначается одновременно с немедикаментозной терапией.
4. Если подросток 16 лет и старше относится к высокой группе риска, медикаментозная терапия назначается одновременно с немедикаментозной независимо от степени повышения АД.
5. Перед началом медикаментозного лечения желательно проведение суточного мониторирования АД. Если при СМАД выявлено, что индекс времени АГ в дневное или ночное время превышает 50%, то это служит показанием к проведению медикаментозного лечения. Если индекс времени АГ не превышает 50%, целесообразно продолжить немедикаментозную терапию.
6. Выбор препарата осуществляется с учетом индивидуальных особенностей пациента, возраста, сопутствующих состояний (ожирение, сахарный диабет, состояние вегетативной нервной системы, гипертрофия миокарда левого желудочка, функциональное состояние почек и др.).
7. Лечение начинают с минимальной дозы одного лекарственного препарата для уменьшения неблагоприятных побочных эффектов. Если отмечается недостаточный гипотензивный эффект при хорошей переносимости препарата, целесообразно увеличить дозировку данного лекарственного средства.
8. При отсутствии гипотензивного эффекта или плохой переносимости лекарственного средства проводится замена на препарат другого класса.
9. Желательно использование препаратов длительного действия, обеспечивающих контроль АД в течение 24 ч при однократном приеме.
10. При неэффективности монотерапии возможно применение сочетаний нескольких лекарственных препаратов, желательно в малых дозах.
11. Оценка эффективности гипотензивного средства проводится через 8–12 нед от начала лечения.
12. Оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Минимальная продолжительность медикаментозного лечения – 3 мес, предпочтительнее – 6–12 мес.
13. При адекватно подобранной терапии после 3 мес непрерывного лечения возможно постепенное снижение дозы препарата вплоть до полной его отмены с продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нормальном АД. Контроль над эффективностью немедикаментозного лечения осуществляется 1 раз в 3 месяца.



Дополнения ко Второму отчету рабочей группы (1996). В качестве препаратов первого выбора рекомендуется использовать не только диуретики и β-адреноблокаторы, но и ингибиторы АПФ и антагонисты кальция.
Четвертый отчет рабочей группы (2004). Рекомендуется использовать диуретики, β-блокаторы,ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, БРА.

Рисунок 6. Схема этапов медикаментозной терапии у детей и подростков (1987)

ной гипертензии у подростков использовались только диуретики и β-блокаторы (*рис. 6*). В дальнейшем данная концепция была пересмотрена, и наряду с диуретиками и β-блокаторами в группу препаратов первого выбора были включены антагонисты кальция и ингибиторы АПФ. В настоящее время этот список дополнен блокаторами рецепторов ангиотензина. В Четвертом отчете рабочей группы 2004 г. для амбулаторного лечения детей и подростков с артериальной гипертензией предлагается также в некоторых случаях (в основном при вторичных формах артериальной гипертензии) использовать β-блокаторы, препараты центрального действия и вазодилататоры.

У пациентов подросткового возраста с артериальной гипертензией возможность применения антигипертензивных препаратов ограничивается целым рядом обстоятельств как медицинского, так и юридического характера, из которых основными являются:

Таблица 6

Антигипертензивные препараты для лечения АГ у подростков [3]

Класс	Препарат	Дозировки
Диуретики	Гидрохлортиазид	12,5–25 мг перорально 1–2 р/сут
	Индапамид замедленного высвобождения	1,5 мг перорально 1 р/сут
β-блокаторы	Пропранолол	0,5–1 мг/кг/сут перорально за 2–3 приема
	Метопролол	50–100 мг/сут перорально за 1–2 приема
	Атенолол	50–100 мг/сут перорально за 1–2 приема
Антагонисты кальция	Амлодипин	5–10 мг/сут перорально за 1 прием
	Нифедипин замедленного высвобождения	10–30 мг/сут перорально за 1 прием
Ингибиторы АПФ	Каптоприл	12,5–25 мг перорально 2–3 р/сут
	Эналаприл	5–40 мг/сут перорально за 1–2 приема
	Фозиноприл	5–20 мг/сут перорально за 1прием
Блокаторы рецепторов ангиотензина	Лозартан	25–100 мг перорально за 1 прием

- отсутствие рекомендаций производителей по применению препаратов;
- отсутствие лекарственных форм, учитывающих возрастные дозировки;
- недостаток научных данных (результатов проспективных многоцентровых исследований), касающихся эффективности и фармакокинетики препаратов в подростковом возрасте;
- отсутствие данных об отдаленных результатах медикаментозной терапии.

В связи с этим все рекомендации по использованию антигипертензивных препаратов у подростков строго регламентированы и основаны либо на мнении экспертов, либо на результатах рандомизированных клинических исследований, либо на доступных данных, полученных в серии исследований. В нашей стране препараты, рекомендуемые для лечения артериальной гипертензии у подростков, перечислены в Рекомендациях ВНОК и АДКР 2003 года (*табл. 6*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 1996; 98: 649–58.
2. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2004; 114: 555–76.
3. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов. Педиатрия 2003; 2: 31.
4. Куликов А.М. Объект подростковой медицины. Подростковая медицина. Руководство. Под ред. Л.И.Левиной, А.М.Куликова. Изд. 2-е, перераб. и доп. СПб.: ПИТЕР, 2006; 20–3.
5. Румянцев А.Г., Панков Д.Д. Актуальные проблемы подростковой медицины. М., 2002; 374.
6. Staessen J.A. Definition of new targets in cardiovascular prevention from young into old age. Eur Heart J 2002; 23: 507–9.
7. Васина В.И., Талалаева Е.И., Шварц Е.И. и соавт. Распространенность дислипидемий среди детей и подростков в г. Санкт-Петербург. Педиатрия 1999; 2: 90–4.
8. Kavey R.-E.W., Daniels S.R., Lauer R.M., et al. American Heart Association Guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. Circulation 2003; 107: 1562–6.

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ

Сообщение 2. Патогенез и особенности фармакотерапии

РЕЗЮМЕ

В обзоре проанализированы особенности патогенеза и фармакотерапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) у женщин. Показано, что гендерные различия в развитии ХСН связаны с особенностями ответа кардиомиоцитов на стресс и повреждение, в активности ренин-ангиотензиновой ситемы и апоптотических процессов. Обобщены данные об эффективности различных классов лекарственных средств в терапии ХСН. Особое внимание обращено на преимущество использования у женщин с ХСН β-адреноблокаторов, в частности, небиволола. Обсуждаются вопросы специфики использования у женщин ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов и диуретиков.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, женщины, патогенез, лечение.

ABSTRACT

In review summarized pathogenesis and pharmacotherapy of chronic heart failure (CHF) in women. It was demonstrated that gender differences in developing of CHF related with the features of cardiomyocyte response on stress and injury, activity of renin-angiotensin system and apoptotic process. The data on effectiveness of different class of drugs in treatment of CHF was summarized. Special attention was paid on advantage of using beta-blockers in women with CHF, in particularly, nebivolol. Also, the question of using ACE inhibitors, calcium channels blockers and diuretics in women was discussed.

Key words: chronic heart failure, women, pathogenesis, treatment.

С.Н.Терещенко, И.В.Жиров

Московский государственный медико-стоматологический университет

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Терещенко Сергей Николаевич,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета

Адрес: *109390 Москва, ул. Шкулева, 4*

Патогенез

Накоплено большое количество экспериментальных и клинических подтверждений наличия гендерных различий в адаптации сердечно-сосудистой системы на стресс и повреждения. Так, в эксперименте у крыс-самцов в ответ на схожие уровни механического стресса и степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) отмечен меньший контрактильный резерв [1]. В миоцитах крыс-самцов выявляется менее выраженная экспрессия саркоплазматического ретикулярного Ca^{2+}-аденозин трифосфата (SERCA-2) и более высокая – β-миозина по сравнению с миоцитами самок [1]. В то же время у самок спонтанно гипертензивных крыс функциональные характеристики сердца при ГЛЖ снижены в большей степени [2].

Вообще у женщин гораздо чаще, чем у мужчин сердечная недостаточность развивается по типу диастолической дисфункции, а фракция выброса левого желудочка остается неизменной (*рис. 1*).

Нам представляется крайне важным подчеркнуть, что гендерные различия в ответе кардиомиоцитов на повреждающие факторы играют определяющую роль в процессе возникновения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Для женщин характерна нормальная или даже несколько повышенная фракция выброса (ФВ) при аортальном стенозе или артериальной гипертонии [3, 4]. ГЛЖ у женщин обычно развивается по концентрическому типу, тогда как для мужчин характерен эксцентрический тип гипертрофии [5].

При изучении взаимоотношений объем–давление в ЛЖ у пациентов, направленных на катетеризацию сердца, показано, что при стратификации в зависимости от конечно-диастолического давления в ЛЖ, у женщин конечно-диастолический объем достоверно ниже, чем у мужчин (*рис. 2*) [6]. Кроме того, размеры сердца у женщин меньше, чем у мужчин, частота сердечных сокращений выше и в покое, и при субмаксимальной нагрузке.

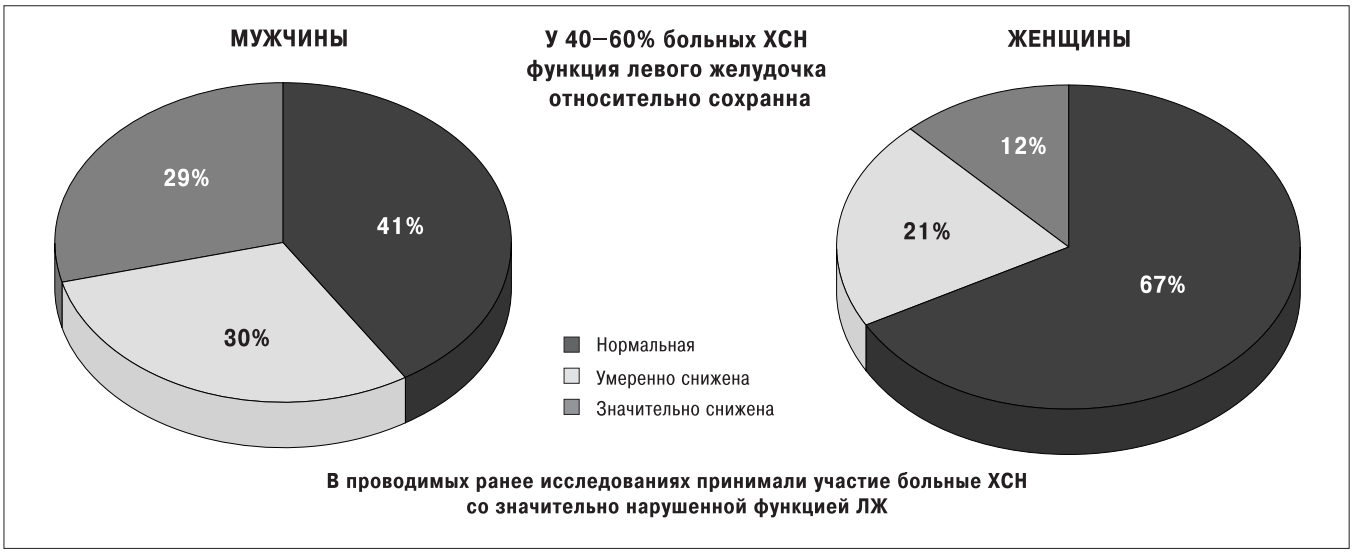


Рисунок 1. Распределение пациентов с ХСН разного пола по величине фракции выброса [Kitzman F., et al. AJC 2001]

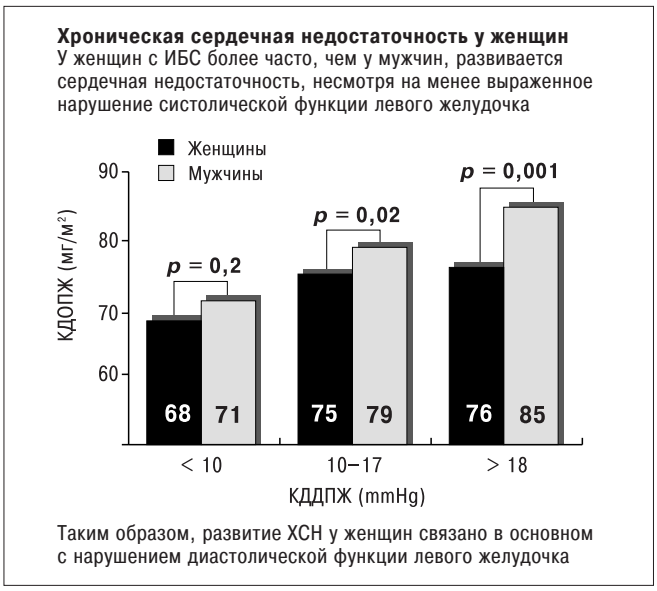


Рисунок 2. Половые различия в соотношении конечно-диастолического объема и конечно-диастолического давления в левом желудочке [American Heart Journal, August 1997]

Результаты многочисленных эпидемиологических, экспериментальных и клинических работ убедительно показывают наличие гендерных особенностей в активности системы ренин-ангиотензин [1]. Эстрогены способствуют снижению активности ренина, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и рецепторов 1 типа к ангиотензину II [7]. Наличие менструальных циклов приводит к широкому колебанию содержания воды в тканях, повышение уровня эстрадиола ведет к задержке не только воды, но и соли, а гломерулярная фильтрация, как и клиренс креатинина, ниже, чем у мужчин [8]. Однако большинство случаев сердечной недостаточности развивается у женщин уже в периоде менопаузы, что уменьшает протективное влияние эстрогенов на сердце и сосуды.

Половые особенности в распространенности ХСН в различных возрастных группах учитывать также необходимо. Женщины с манифестированной ХСН имеют более пожилой возраст, а с увеличением возраста растет процент пациентов с сохранной систолической функцией левого желудочка (*рис. 3*). Следует отметить наличие гендерных различий в процессах старения сердца. У мужчин в большей степени активны некротические и апоптотические сигнальные системы [9]. Миокард женщин менее уязвим при постарении. Так, у женщин в те-

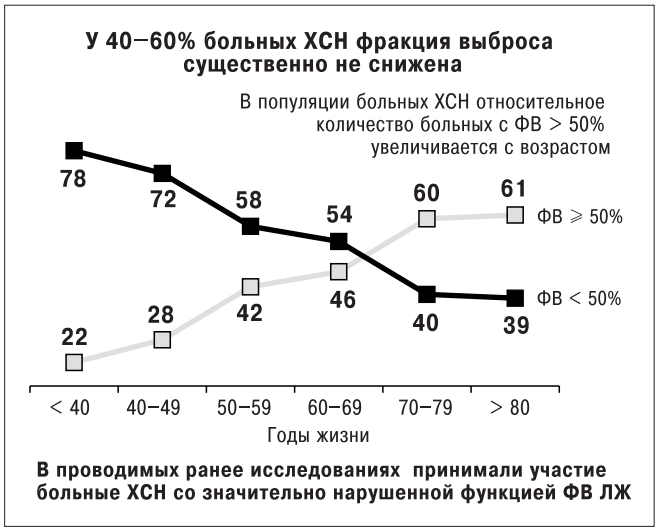


Рисунок 3. Распределение пациентов с ХСН разного пола по величине фракции выброса в зависимости от возраста [Triboulloy C., et al. Arch Mal C... , 2004]

Таблица 1

Гендерные различия в патогенезе ХСН

Параметр	Мужчины	Женщины
Преимущественный тип дисфункции ЛЖ	Систолический	Диастолический
Тип гипертрофии ЛЖ	Эксцентрический	Концентрический
Реакция кардиомиоцитов на возраст	Гибель и реактивная гипертрофия	Отсутствие специфических изменений
Активность некротических и апоптотических сигнальных систем	Больше	Меньше

чение всей жизни общее количество кардиомиоцитов остается практически неизменным, тогда как у мужчин при постарении наблюдаются гибель миоцитов и реактивная гипертрофия [10].

Основные гендерные различия в патогенезе ХСН представлены в *табл. 1.*

Таким образом, имеющиеся половые различия как в процессах ремоделирования, так и в модулировании клеточной гибели ведут к появлению гендерных особенностей в клинических исходах и ответе на фармакотерапию.

Особенности фармакотерапии хронической сердечной недостаточности у женщин

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). ИАПФ – обязательный элемент лечения ХСН, независимо от ее этиологии, возраста и пола пациентов. Тем не менее анализ многочисленных клинических исследований с применением данных средств показал, что у женщин эффективность ИАПФ значимо ниже, чем у мужчин. Особенно это касается влияния ИАПФ на клинические исходы хронической сердечной недостаточности (*табл. 2, рис. 4*).

Таблица 2

Различия в снижении относительного риска сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин в клинических исследованиях хронической сердечной недостаточности с применением ИАПФ [11]

Исследование	ОР (95% ДИ)	
	мужчины	женщины
CONSENSUS	0,61 (0,44–0,85)	1,14 (0,68–1,90)
SAVE	0,80 (0,68–0,95)	0,99 (0,67–1,47)
SMILE	0,61 (0,39–0,96)	0,74 (0,47–1,18)
SOLVD-Prevention	0,90 (0,77–1,05)	1,15 (0,74–1,78)
SOLVD-Treatment	0,89 (0,80–0,99)	0,86 (0,67–1,09)
TRACE	0,79 (0,68–0,91)	0,90 (0,74–1,11)
Общие данные	0,82 (0,74–0,90)	0,92 (0,81–1,04)

Как видно из представленных данных, эффективность ИАПФ у женщин во всех перечисленных выше исследованиях просто недостоверна! При сердечной недостаточности, развившейся после инфаркта миокарда, достоверное снижение смертности у женщин (на 32%) получено только в исследовании AIRE [12].

При этом ИАПФ независимо от пола эффективны как средства вторичной профилактики, а также у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистой смертности.

Каковы же причины таких результатов? Во-первых, они могут быть обусловлены особенностями функционирования АПФ в женском организме. Во-вторых, это может быть связано с особенностями формирования выборки в изученных исследованиях. Как мы знаем, общая доля женщин в этих исследованиях была невелика. Кроме того, сердечная недостаточность у женщин имеет несколько иную

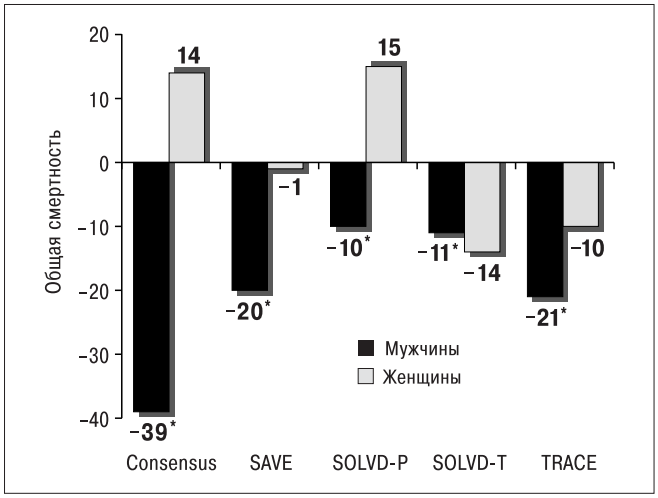


Рисунок 4. Эффективность ИАПФ при ХСН в зависимости от пола [11, Kitzman F., et al. AJC 2001]

Примечание.
Здесь и на рисунке 5: *достоверные различия по сравнению с плацебо.

картину. Сюда относится, как уже указывалось, высокая частота диастолической дисфункции, меньшая частота случаев сердечной недостаточности ишемического генеза. Возможно, что все эти факторы в комплексе обуславливают гендерные различия в действии препаратов данной группы.

Вместе с тем, хотим еще раз подчеркнуть, что ИАПФ являются средствами первой линии в лечении всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

β-адреноблокаторы. Учитывая наличие гендерных различий в эффективности ИАПФ, использование β-адреноблокаторов у женщин имеет особую ценность.

К сожалению, при изучении клинико-демографических характеристик участников крупнейших исследований по применению β-адреноблокаторов при ХСН можно сделать вывод, что они не повторяют клинический портрет пациенток с ХСН в реальной практике.

Во-первых, количество женщин, включавшихся в исследования с β-адреноблокаторами, было мало, во-вторых, средний возраст пациентов составлял около 60 лет, и, наконец, большинство пациентов имели ишемическую этиологию ХСН и систолическую дисфункцию ЛЖ.

Таким образом, в этих исследованиях не учитывались патогенетические особенности ХСН у женщин.

При общем анализе результатов исследований MERIT-HF, CIBIS II, COPERNICUS отмечено, что повышение выживаемости для женщин (относительный риск 0,69; 95% доверительный интервал 0,51–0,93) не различается от аналогичного показателя у мужчин (относительный риск 0,66; 95% доверительный интервал 0,58–0,75) [11].

Однако при анализе в подгруппах получены результаты, свидетельствующие о том, что имеются различия в эффективности различных β-адреноблокаторов у женщин с ХСН (*рис. 5*).

Можно видеть, что наилучшие результаты у женщин получены в исследовании SENIORS, в котором использовался β-адреноблокатор небиволол [13]. В связи с этим считаем необходимым более подробно остановиться на вопросах эффективности небиволола в лечении ХСН у женщин.

Небиволол – высокоселективный β-блокатор, оказывающий модулирующее действие в отношении высвобождения оксида азота (NO) эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией.

Сочетание β_1-блокирующего эффекта и вазодилатирующих свойств посредством высвобождения

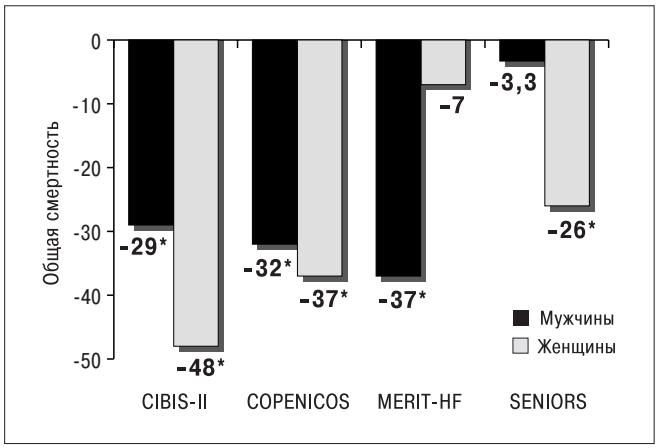


Рисунок 5. Эффективность бета-адреноблокаторов при ХСН в зависимости от пола [11, Kitzman F., et al. AJC 2001]

NO, делает небиволол весьма перспективным при лечении ХСН у женщин. Это связано с тем, что из-за более пожилого возраста и преимущественно неишемической этиологии заболевания воздействие на эндотелий сосудов обладает дополнительными клиническими преимуществами.

Какие же результаты были получены в исследовании SENIORS?

Следует отметить, что в это исследование были включены пациенты, средний возраст которых составил 76 лет, у трети из них систолическая функция ЛЖ была неизмененной. Женщины составляли более трети всей выборки. Учитывая это, можно говорить о том, что полученные результаты можно интерполировать на реальную практику в большей степени, чем итоги других исследований.

Применение небиволола у пациентов с ХСН приводило к достоверному увеличению выживаемости без неблагоприятных событий (*рис. 6*).

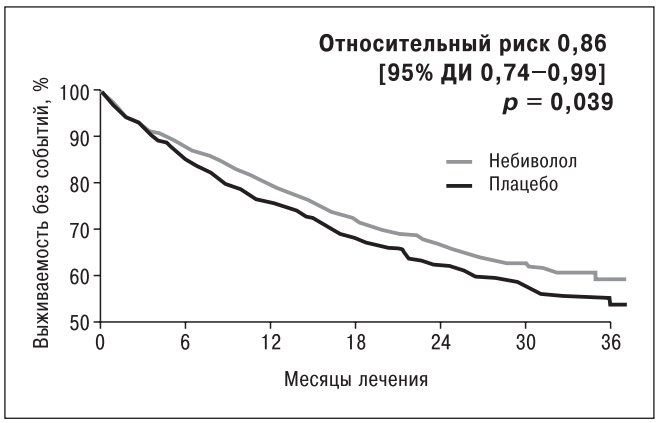


Рисунок 6. Влияние небиволола на общую смертность или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (первичная конечная точка) у пожилых больных в исследовании SENIORS

Очень любопытные данные были получены при субанализе в подгруппах. Показано, что небиволол достоверно увеличивает выживаемость без событий именно у женщин (*рис. 7*).

Следовательно, внутри разнородной группы β-адреноблокаторов существуют клинически значимые различия по эффективности у женщин, страдающих ХСН. В наибольшей степени в данной подгруппе пациентов эффективен β-адреноблокатор с вазопротективной активностью – небиволол.

Другие средства, применяемые при лечении хронической сердечной недостаточности. В отношении гендерных различий в действии антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), несмотря на опубликованные результаты крупномасштабных исследований (LIFE, VALUE, ELITE, Val-HeFT, VALIANT, OPTIMAAL, CHARM), ясности нет. Одно из объяснений этому – малое число наблюдений, не позволяющих провести мета-анализ.

Результаты работ, проводившихся в конце XX века и свидетельствующие о том, что применение блокаторов кальциевых каналов способно повысить смертность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, бросило тень на всю эту группу лекарственных средств.

Вместе с тем в более поздних, крупных и специально спланированных клинических исследованиях такая точка зрения не нашла подтверждения.

Так, представляется клинически и прогностически выгодным применение амлодипина у женщин с сердечной недостаточностью неишемической этиологии (по результатам исследования PRAISE) (*рис. 8*).

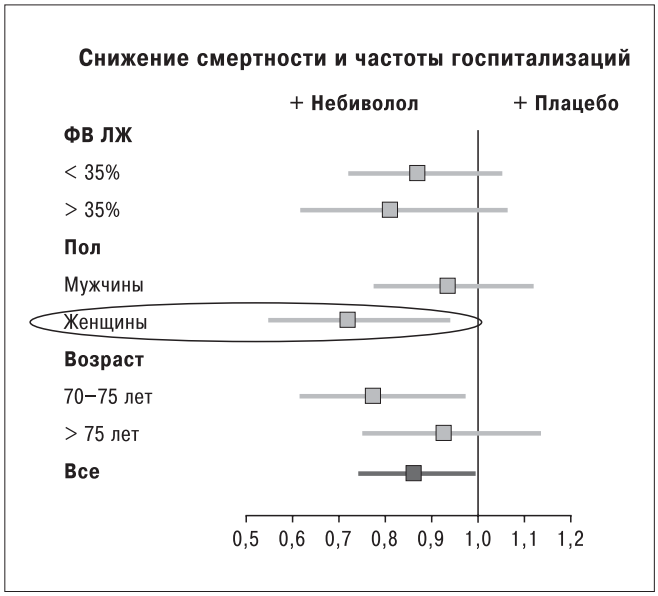


Рисунок 7. Эффект небиволола в разных подгруппах пациентов в исследовании SENIORS

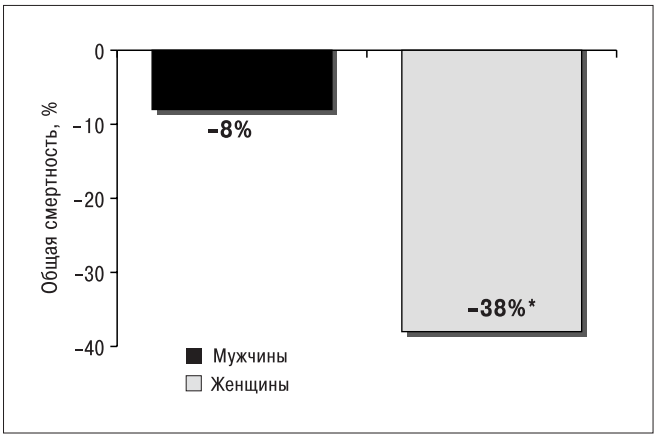


Рисунок 8. Эффективность амлодипина при ХСН в зависимости от пола [N Eng J Med 1996; 335: 1107–14]

Для окончательного ответа на этот вопрос требуется проведение специальных тщательно спланированных исследований.

К настоящему времени нет данных, свидетельствующих о наличии гендерных различий в эффективности тиазидных и петлевых диуретиков.

В исследование RALES были включены 1663 пациента с сердечной недостаточностью IV функционального класса. Женщины составляли 27% выборки. Показано, что на фоне применения спиронолактона смертность у мужчин была ниже на 30%, у женщин – на 28%. Эти различия не являлись достоверными. Кроме того, доверительные интервалы для данного показателя у женщин значимо шире, чем у мужчин вследствие небольшого количества пациенток [14]. У пациентов после инфаркта миокарда применяли новый ингибитор альдостерона – эплеренон. В исследование включили 6642 пациента (29% женщины). Не выявлено каких-либо различий в уменьшении наступления конечной точки (смерть от любой причины) в зависимости от пола [15].

В исследовании DIG при post hoc анализе выявлено, что смертность у женщин с сердечной недостаточностью на фоне приема дигоксина выше, чем у принимавших плацебо (33 и 28,9%, соответственно) [17, 18]. Это объясняется более высокой концентрацией дигоксина в сыворотке у женщин вследствие анатомо-физиологических особенностей их организма. В исследовании показано, что содержание дигоксина в сыворотке у женщин выше 1,0 нг/мл ведет к неблагоприятным, в том числе прогностически, последствиям [16, 17].

Обсуждаются вопросы гендерных различий в эффективности антиаритмических средств, ацетилсалициловой кислоты, однако реальных доказательств этого нет.

Выводы

Хроническая сердечная недостаточность у женщин является актуальной проблемой современного здравоохранения. Несмотря на сохранность фракции выброса левого желудочка и другие благоприятные специфические половые особенности, женщины с сердечной недостаточностью поступают в стационар с более тяжелой клинической симптоматикой, чем мужчины. Это связано и с возрастом, и с большей частотой сахарного диабета в данной группе, и с другими причинами. При выработке терапевтической стратегии обязательно надо учитывать имеющиеся гендерные различия в эффективности различных лекарственных средств. Имеющийся дисбаланс в количестве мужчин и женщин в проводившихся ранее клинических исследованиях также требует четкого и последовательного подхода при интерполировании их результатов на женщин, страдающих сердечной недостаточностью.

При лечении женщин с сердечной недостаточностью несомненным компонентом терапевтической стратегии должен являться β-адреноблокатор. Одним из наиболее ценных препаратов для этих целей является небиволол. Следует помнить, что разработка лечебной стратегии должны опираться на индивидуальный подход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weinberg E., Thienelt C., Katz S., et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 264–73.
2. Pfeffer J., Pfeffer M., Fletcher P., et al. Favorable effects of therapy on cardiac performance in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol 1982; 242: 776–84.
3. Carroll J., Carroll E., Feldman T., et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. Circulation 1992; 86: 1099–107.
4. Aurigemma G., Gaasch W. Gender differences in older patients with pressure-overload hypertrophy of the left ventricle. Cardiology 1995; 86: 310–7.
5. Krumholz H., Larson M., Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. Am J Cardiol 1993; 72: 310–3.
6. Mendez L., Davidoff R., Cupples L., et al. Congestive heart failure in patients with coronary artery disease: the gender paradox. Am Heart J 1997; 134: 207–12.
7. Fischer M., Baessler A., Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. Cardiovasc Res 2002; 53: 672–7.
8. Jochmann N., Stangl K., Garbe E., et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular disease. Eur Heart J 2005; 26: 1585–95.
9. Guerra S., Leri A., Wang X., et al. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. Circ Res 1999; 85: 856–66.
10. Olivetti G., Giordano G., Corradi D., et al. Gender differences and aging: effects on the human heart. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1068–79.
11. Shekelle P., Rich M., Morton S., et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1529–38.
12. The AIRE Study Investigators. Lancet 1993; 342: 821–8.
13. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J., van Veldhuisen D., et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005; 26(3): 215–25.
14. Pitt B., Zannad F., Remme W., et al. The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. N Engl J Med 1999; 341: 709–17.
15. Pitt B., Williams G., Remme W., et al. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther 2001; 15: 79–87.
16. Eichorn E., Gheorghiade M. Digoxin – new perspective on an old drug. N Engl J Med 2002; 347: 1394–5.
17. Rathore S., Wang Y., Krumholz H. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 1403–11.

ОСТРЫЙ ЦИСТИТ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

РЕЗЮМЕ

В обзоре освещены современные представления об этиологии, распространенности и факторах риска острого цистита (ОЦ). Проанализированы результаты международных и российских исследований, посвященных изучению возбудителей ОЦ и их чувствительности к антибактериальной терапии. Представлены рекомендации Европейской Ассоциации Урологов по проведению лечения ОЦ с описанием основных и альтернативных схем терапии.

Ключевые слова: острый цистит, лечение.

ABSTRACT

The review presents modern data on etiology, prevalence and risk factors of acute cystitis (AC). The results of international and russian research were analyzed, devoted to study of AC agents and their sensitivity to antibacterial therapy. The guidelines of European Association of Urology on providing treatment of AC were presented with describing the main and alternative scheme of therapy.

Key words: acute cystitis, treatment.

К.Л.Локшин

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Локшин Константин Леонидович,
д.м.н., старший научный сотрудник научной группы при кафедре урологии ММА им. И.М. Сеченова

Адрес: *119435 Москва, Большая Пироговская, 2, стр. 1*

Острый цистит, или, другими словами, неосложненная инфекция нижних мочевых путей, представляет собой гнойно-воспалительное заболевание слизистой мочевого пузыря и является наиболее распространенной формой инфекции мочевыводящей системы. В подавляющем большинстве случаев возбудителями неосложненной инфекции нижних мочевых путей являются грамотрицательные энтеробактерии (в основном *Escherichia coli*) и коагулазонегативные стафилококки [1].

Неосложненная инфекция нижних мочевых путей встречается преимущественно у женщин детородного возраста. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о большой социальной значимости заболевания. Так, в России ежегодно регистрируется около 36 млн. случаев острого цистита, а заболеваемость острым циститом в среднем составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания на одну женщину в год. Известно также, что клинические симптомы острого цистита обычно сохраняются на протяжении 5–6 дней, снижая активность и дееспособность больной в течение 2–3 дней.

В настоящее время установлен ряд ключевых предрасполагающих факторов развития острого цистита у женщин. К ним относятся:

- естественные анатомо-физиологические особенности женского организма (короткий и широкий мочеиспускательный канал, близость к естественным резервуарам инфекции – анусу и влагалищу);
- активная половая жизнь;
- сопутствующие гинекологические заболевания, изменяющие нормальную экосистему влагалища (воспалительные процессы, гормональные нарушения);
- использование контрацептивов, содержащих спермициды (в частности, нон-оксинол-9).

Диагностика острого цистита обычно не вызывает трудностей. Диагноз устанавливают на основании характерных клинических симптомов и данных анализа мочи.

Клинические проявления острой неосложненной инфекции нижних мочевых путей хорошо известны. К ним относится боль внизу живота,

резь, жжение при мочеиспускании, частое мочеиспускание малыми порциями, помутнение мочи и субфебрильная температура тела. Следует отметить, что температура тела выше 38 ^{0}C для острого цистита нехарактерна, и если таковая регистрируется на фоне имеющейся дизурии, то обычно это связано уже с развитием восходящего острого пиелонефрита.

Для подтверждения диагноза острого цистита рекомендуется выполнение общего анализа мочи, хотя назначение лечения возможно и без него, только на основании анамнеза заболевания и клинических симптомов. При анализе мочи, как правило, регистрируется выраженное повышение количества лейкоцитов (лейкоцитурия), а у 30% пациенток также выявляется кровь в моче – гематурия.

Культуральное исследование (посев) мочи с определением чувствительности возбудителя при впервые возникшем остром неосложненном цистите не показано. Однако при рецидиве заболевания или неэффективности корректно назначенной терапии данное исследование является обязательным [2]. При остром неосложненном цистите у женщины диагностическим критерием является наличие $\geqslant 10^3$ КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи.

Необходимо отметить, что есть категории больных, у которых любая инфекция мочевых путей должна расцениваться как осложненная, и, соответственно, к этим пациентам неприменимы диагностические и лечебные действия, показанные, в частности, при «банальном» неосложненном остром цистите. Так, осложненной инфекция мочевых путей считается у пожилых людей, пациентов мужского пола и у беременных. Помимо этого, в соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов, инфекция мочевыводящих путей считается осложненной при наличии обструкции мочевых путей, мочекаменной болезни, аномалий мочевых путей, пузырно-мочеточникового рефлюкса, госпитальной инфекции, оперативных вмешательств на мочевых путях в анамнезе, катетера или дренажа в мочевых путях, трансплантированной почки, азотемии, сахарного диабета или иммуносупрессивного состояния. Продолжительность симптомов на момент консультации более 7 дней и неэффективность адекватной антибиотикотерапии более 72 ч также требуют отнесения заболевания к разряду осложненных.

Для подбора оптимальной эмпирической терапии (а, как мы уже отмечали, при впервые возникшем остром цистите бактериологическое исследование не проводится) чрезвычайно важно знать современные характеристики возбудителей инфекций мочевых путей в конкретной местности.

С этой целью в настоящее время в мире регулярно проводятся многоцентровые клинические исследования. Так, крупнейшее международное исследование ECO-SENS (n = 4734, 252 клиники в 16 странах Европы и в Канаде), закончившееся в 2003 г. [3, 4], позволило выявить следующие закономерности:

- у 77,7% пациенток инфекция мочевых путей была вызвана *Escherichia coli*, 5,2 – *Proteus mirabilis*, 2,8 – *Klebsiella* spp., 3,9 – другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, 4,6 – *Staphylococcus saprophyticus* и у 5,8% пациенток прочими микро-организмами;
- отсутствие чувствительности к ампициллину имело место в 29,8% случаев, сульфаметоксозолу в 29,1% наблюдений и триметоприму – у 14,8% выделенных штаммов микроорганизмов;
- устойчивость штаммов *E. coli* менее чем у 3% пациентов была отмечена к ципрофлоксацину, ко-амоксиклаву, нитрофурантоинам, гентамицину и фосфомицину трометамолу.

В России под руководством Л.С.Страчунского и В.В.Рафальского [5, 6] были проведены и продолжают проводиться аналогичные исследования – UTIAP I (1998–1999), UTIAP II (2000–2001), UTIAP III (2004–2005). Результаты этих исследований позволили установить, что на территории РФ:

- острый цистит в 85,9% наблюдений вызывала *Escherichia coli*, до 6,0 – *Klebsiella* spp., до 1,8 – *Proteus* spp., до 1,6 – *Staphylococcus saprophyticus*, в 1,2% – *Pseudomonas aeruginosa* и др.;
- штаммы *Escherichia coli*, устойчивые к ампициллину, встречаются в 22,7–44% случаев, ко-тримоксазолу (бисептолу) – 16,2–26,9, нитроксолину (5-НОК) – 6,8–7,9%;
- устойчивость штаммов *E. coli* к норфлоксацину, ципрофлоксацину и нитрофурантоину была отмечена менее чем у 3% больных острым циститом.

Данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что в последние годы возросла распространенность уропатогенных штаммов *E. coli.,* устойчивых к широко используемым в

настоящее время антибактериальным препаратам. Необходимо помнить, что прием антибактериального препарата нецелесообразен в связи с недостаточной эффективностью при резистентности к нему в популяции более 10–20% штаммов микроорганизмов.

До представления конкретных схем терапии хотелось бы остановиться на задачах, решаемых при лечении острого цистита:

- быстрое исчезновение клинических проявлений заболевания – так называемая клиническая эффективность лечения;
- избавление от возбудителя (микроорганизма) – так называемая микробиологическая эффективность лечения;
- предотвращение реинфекции (рецидива).

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день доказана адекватность использования короткого курса антибиотикотерапии для решения этих задач. Так, установлено, что лечение острого неосложненного цистита фторхинолонами в течение трех дней является оптимальным, а более длительная терапия не имеет никаких преимуществ [7].

Учитывая представленные выше исследования особенностей возбудителей и в соответствии с существующими клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов, при остром неосложненном цистите (острой неосложненной инфекции нижних мочевых путей) у женщин наиболее предпочтительна антибиотикотерапия одним из фторхинолонов: норфлоксацином (нолицин), ципрофлоксацином (ципринол, ципробай) или офлоксацином (таривид). В качестве альтернативной терапии допустимо использование фосфомицина трометамола (монурала). Триметоприм сульфаметоксазол (бисептол) является препаратом первой линии при условии, что резистентность к нему не превышает 10–20%: как уже отмечалось ранее, в нашей стране она слишком высока и составляет 16,2–26,9%.

Лечение рекомендуется проводить по одной из следующих схем:

норфлоксацин (нолицин) по 400 мг 2 р/сут – 3 дня;

ципрофлоксацин (ципринол, ципробай) или офлоксацин (таривид, офлоксин) – по 100–250 мг 2 р/сут – 3 дня.

Норфлоксацин (нолицин), в частности, является хорошо изученным антибиотиком с доказанной клинической и бактериологической эффективностью и, что немаловажно, безопасностью применения при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. Отличительной особенностью норфлоксацина (нолицина) от других фторхинолонов является его направленное локальное действие на мочевыводящие пути – концентрация препарата в моче в десятки раз превышает МПК90 *E.coli*, основного возбудителя неосложненной инфекции мочевых путей. Противомикробное действие препарата направлено против основных возбудителей инфекций мочевыводящих путей, при этом воздействие на нормальную микрофлору кишечника и влагалища отсутствует или настолько минимально, что не имеет негативных последствий. Кроме этого, норфлоксацин (нолицин) подавляет кишечный резервуар уропатогенной *E. coli*, и в настоящее время имеются исследования, свидетельствующие о снижении частоты рецидивов после терапии. Установлено, что при трехдневном приеме норфлоксацина по 400 мг 2 р/сут 5–9 дней с момента начала терапии бактериологическое и клиническое излечение имеет место у 83–98% пациенток [6].

Известно, что из-за учащенных болезненных позывов к мочеиспусканию больные острым циститом нередко стараются ограничивать прием жидкости, а это, в свою очередь, приводит к повышению концентрации мочи. Учитывая, что моча является солевым раствором, повышение концентрации приводит к еще большему раздражению рецепторов воспаленной слизистой оболочки мочевого пузыря и к усугублению дизурических проявлений острого циститы. В связи с этим дополнительно к антибиотикотерапии, с целью быстрого уменьшения степени выраженности симптомов заболевания, при остром цистите следует рекомендовать пациенткам обильное (2–2,5 л/сут) питье и прием нестероидных анальгетиков (ибупрофен, диклофенак, парацетомол).

В заключение представляется важным подчеркнуть, что залогом успешного лечения острого неосложненного цистита является адекватная антибиотикотерапия. Формирование резистентности штаммов микроорганизмов к наиболее часто применяемым антибиотикам заставляет менять спектр лекарственных средств, используемых для терапии данного страдания, и на сегодняшний день в нашей стране фторхинолоны с преимущественным воздействием на мочевые пути являются оптимальными антибиотиками для лечения острой неосложненной инфекции нижних мочевых путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997; 3: 551–81.
2. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C., et al. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol 2001; 40(5): 576–88.
3. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. Int J Antimicrob Agents 2003; 22(2): 49–52.
4. Kahlmeter G. ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003; 51(1): 69–76.
5. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А. и соавт. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований UTIAP-I и UTIAP-II. Урология 2004; 2: 13–7.
6. Страчунский Л.С. и соавт. Многоцентровое исследование структуры и резистентности к антибиотикам возбудителей инфекций мочевыводящих путей у амбулаторных пациентов. KRKA Novo mesto 1998; 1–16.
7. Naber K. Short-term therapy of uncomplicated cystitis. Curr Opin Urol 1999; 57–64.

Снижение качества жизни у женщин при остром цистите и его лечение вследствие неблагоприятного влияния антибиотиков

Хотя острый цистит является широко распространенным заболеванием у женщин, влияние данного заболевания и его терапии на качество жизни (КЖ) у женщин остается не изученным. **Цель исследования:** оценка КЖ у женщин, леченных по поводу острого цистита с анализом связи между КЖ, клиническими исходами и неблагоприятными событиями с учетом особенностей проводимого лечения. **Пациенты и методы:** в рандомизированное, открытое, многоцентровое исследование, проходившее на базе двух клиник семейной медицины в штате Айова, были включены 157 женщин с клиническими признаками и симптомами острого неосложненного цистита. Триметоприм/сульфаметоксазол по одной таблетке дважды в сутки в течение 3 дней, ципрофлоксацин по 250 мг дважды в сутки в течение 3 дней и нитрофурантоин по 100 мг дважды в сутки в течение 7 дней получали 52, 54 и 51 женщина, соответственно. КЖ определялось при включении в исследование на 3, 7, 14 и 28 день после первого визита к врачу. КЖ оценивалось с помощью модифицированной многофакторной шкалы здоровья (Quality of Well-Being scale). Клинические исходы определялись в телефонном интервью на 3, 7, 14 и 28 день, используя стандартизированный опросник для оценки регрессии симптомов, приверженности лечению и случаев неблагоприятных событий. **Результаты:** женщины, получавшие лечение, имели значительно лучшее КЖ на 3 (p = 0,03), 7 (p < 0,001) и 14 (p = 0,02) день в сравнении с женщинами, у которых результаты лечения были неудовлетворительны. Несмотря на то, что КЖ не зависело от использованного варианта лечения, пациенты с неблагоприятными событиями имели более низкое КЖ на протяжении всего периода исследования. Относительно высокая частота неблагоприятных исходов заболевания была отмечена в группе женщин, пролеченных ципрофлоксацином (62%), в сравнении с аналогичным показателем в группе леченных комбинацией триметоприм/сульфаметоксазол (45%) или нитрофурантоином (49%). Однако указанные различия не были статистически значимыми (p = 0,2). **Заключение:** качество жизни у женщин с острым циститом на фоне лечения повышается, причем более выраженное улучшение данного показателя наблюдается среди тех, у кого было отмечено клиническое излечение в сравнении с пациентками, у которых эффект терапии был неполным. Хотя КЖ в ходе лечения улучшается, у пациенток с неблагоприятными исходами острого цистита отмечается более низкое значение данного показателя в течение всего срока лечения в сравнении с теми, у кого подобные исходы острого цистита не отмечались. Настоящее исследование является важным, так как указывает на то, что и цистит, и антибактериальная терапия данного заболевания могут влиять на КЖ, и это влияние можно оценить количественно.

Источник: *Ernst E.J., Ernst M.E., Hoehns J.D., Bergus G.R.*
Women's quality of life is decreased by acute cystitis and antibiotic adverse effects associated with treatment.
College of Pharmacy, University of Iowa, Iowa City, IA, USA.
Health Qual Life Outcomes 2005 Jul 27; 3: 45.

РОЛЬ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

РЕЗЮМЕ

В обзоре проведен анализ особенностей возникновения и течения артериальной гипертонии (АГ) у женщин в постменопаузе. Продемонстрированы преимущества использования в лечении АГ антагонистов кальциевых каналов, характеризующихся высокой клинической эффективностью, небольшим числом противопоказаний к назначению и сравнительно хорошей переносимостью больными. Особое внимание уделено метаболической нейтральности данного класса препаратов, что дает возможность использовать антагонисты кальциевых каналов при лечении АГ, сочетающейся с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, нетяжелыми поражениями печени и почек.

Ключевые слова: антагонисты кальциевых каналов, гипертоническая болезнь, постменопауза, женщины.

ABSTRACT

This review summarized the features of arising and the course of arterial hypertension (AH) in postmenopausal women. The advantages of using calcium channels antagonists in treatment of AH, characterized by high clinical efficacy, a small number of contraindication and comparatively good tolerance were demonstrated. Special attention was paid to metabolic neutrality of calcium channels antagonists and use these drugs in treatment of AH, combined with diabetes mellitus, metabolic syndrome and not severe liver and kidney disease.

Key words: calcium channels antagonists, essential hypertension, postmenopausal women.

О.М.Драпкина, А.В.Клименков, В.Т.Ивашкин

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

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

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

Артериальная гипертензия (АГ) остается в настоящее время одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Частое сочетание ее с другими заболеваниями, связанное с поражением органов-мишеней, высокий процент инвалидизации и летальных исходов в структуре болезней делают это заболевание социально значимым и требуют тщательного подхода к лечению таких больных [1–3]. Установлено, что степень повышения артериального давления (АД) прямо коррелирует с частотой развития инсультов: при повышении диастолического АД до 105 мм рт. ст. частота инсульта в 10 раз выше, чем у лиц с нормальным уровнем АД [4].

Актуальность проблемы определяется тем, что в Российской Федерации, несмотря на предпринимаемые меры, сохраняются высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости, инвалидности и смертности.

Из общего числа больных с диагнозом, установленным впервые в жизни, 633 тыс. человек, или 23,7% (в 2000 г. – 20,4%), составляли больные с болезнями, характеризующимися повышенным АД. В структуре причин общей смертности населения на долю болезней системы кровообращения приходится 56,4%. В 2004 г. число умерших от этой патологии составило 1,3 млн. человек, или 927,5 случаев на 100 тыс. населения. Непосредственно смертность от болезней, характеризующихся повышенным АД, составила 28,8 тыс. человек, или 2,2% в общем числе умерших от сердечно-сосудистых заболеваний. В общей смертности населения трудоспособного возраста болезни системы кровообращения занимают 30,7%. В 2004 г. смертность от этих болезней составила 246,7 случаев на 100 тыс. населения, из них мужчин – 394,3 (80,7%), женщин – 96,3 (19,3%) [5].

Эпидемиология, клиническое течение, реакция на лечение и исход эссенциальной АГ могут отличаться у мужчин и женщин. АГ у женщин уделялось значительно меньше внимания по сравнению с мужчинами. В

последнее десятилетие интерес к этой проблеме существенно возрос [6–9].

Заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе АГ, у женщин в репродуктивном периоде возникают реже, чем у мужчин [4, 10, 11]. Это может быть следствием более низкого объема крови и меньшей ее вязкости вследствие менструаций или более высоких уровней эстрогенов, оказывающих сосудорасширяющее действие. Доказано, что эстрогены принимают участие в регуляции сосудистого тонуса. Эстрогены воздействуют на специфические рецепторы половых гормонов в сосудистой стенке, оказывают антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудов и подавляют секрецию коллагена этими клетками [12, 13]. Эстрогены благоприятно влияют на функцию эндотелия, способствуя синтезу вазодилатирующих субстанций – эндотелийзависимого релаксирующего фактора (NO, оксид азота) и простациклина – и снижая содержание эндотелина-1, обладающего вазоконстрикторным действием [14–16]. Кроме того, эстрогены оказывают эндотелийнезависимый сосудорелаксирующий эффект, подавляя ток кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов и снижая чувствительность сосудистой стенки к различным прессорным агентам [17]. Прогестерон также влияет на тонус артериол, действуя подобно антагонистам кальция. Этот гормон угнетает вход ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки, блокируя L-кальциевые каналы [18]. Наряду с этим прогестерон снижает реабсорбцию натрия вследствие антиальдостеронового действия на уровне почечных канальцев, то есть обладает антиминералокортикоидным эффектом [19].

С наступлением менопаузы ситуация принципиально меняется – частота АГ у женщин превышает ее распространенность у мужчин аналогичного возраста, достигая среди женщин старшего возраста в России и США 50% и более [2, 20–22].

В последние годы опровергнута распространенная ранее точка зрения о меньшей опасности АГ у женщин. В докладе Американской ассоциации кардиологов «Сердечно-сосудистые заболевания у женщин» приведены данные о том, что сердечно-сосудистые заболевания служат наиболее частой причиной смерти пожилых женщин [20]. Эти болезни ежегодно становятся причиной смерти 250 тыс. американских и 76 тыс. английских женщин [23] и уносят больше жизней, чем злокачественные новообразования, несчастные случаи и сахарный диабет, вместе взятые [20]. Общеизвестно, что возраст является мощным фактором риска развития АГ как у мужчин, так и у женщин. Мнения исследователей о значении менопаузы в формировании АГ у женщин противоречивы [11, 34]. Однако стандартизованное по возрасту обследование, проведенное J.Staessen и соавт. [24], убедительно показало, что наступление менопаузы является фактором риска повышения АД независимо от возраста. Авторы этого исследования доказали, что для женщин в постменопаузе характерны не только большая частота АГ, но и более быстрое прогрессирование заболевания, чем у женщин в пременопаузе [24]. Повышение АД у 55–58% женщин хронологически совпадает с началом постменопаузы [2, 7, 8, 25–27]. Наступление менопаузы, характеризующейся выключением гормональной функции яичников и, следовательно, низким содержанием эстрогенов и прогестерона, может сопровождаться повышением сосудистого тонуса, усилением реабсорбции натрия и, как следствие этого, способствовать развитию АГ и определять особенности патогенеза менопаузы.

Однако в период, когда происходит существенное снижение уровня эстрогенов в крови, значение АД у женщин не претерпевает изменений. Уровень АД начинает увеличиваться спустя несколько лет. Более того, заместительная гормонотерапия эстрогенами не снижает АД. Это служит основанием рассматривать снижение уровня женских половых гормонов как важный, но не единственный фактор патогенеза артериальной гипертонии у женщин [3]. Важную роль в патогенезе АГ у женщин может играть увеличение уровня андрогенов в крови. Повышение уровня тестостерона вызывает увеличение активности симпатической и ренинангиотензиновой систем. Тестостерон может оказывать прямое действие на канальцы почек, способствуя задержке натрия в организме. Кроме того, тестостерон увеличивает уровень в крови эндотелина и усиливает оксидативный стресс. Все перечисленное может оказывать существенное влияние на уровень АД в постменопаузе [3, 8]. Тем не менее тестостероновый фактор не может полностью объяснить механизм развития артериальной гипертонии у женщин.

Возможные механизмы развития АГ в постменопаузе включают:

- увеличение объема крови после менопаузы;
- повышение периферического сосудистого сопротивления, как следствие снижения уровня эстрогенов;

● у женщин в постменопаузе базальный уровень норадреналина в плазме выше, чем у женщин в пременопаузе, и у них больше прирост концентрации норадреналина в ответ на стресс;

● развитие метаболического синдрома: женщины с более высокими уровнями инсулина в плазме имеют более высокий риск развития АГ.

Еще одна особенность течения АГ в постменопаузе – раннее поражение органов-мишеней, в том числе миокарда. Как было отмечено M.Zabalgoitia (1996), проанализировавшего результаты исследования HOT, при АГ гипертрофия левого желудочка у пожилых женщин встречается значительно чаще, чем у мужчин того же возраста [28].

До менопаузы липидный спектр крови у женщин отличается от мужского и обеспечивает определенную защиту артериальной стенки – уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) меньше, а липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) больше. После наступления менопаузы нарастает уровень общего холестерина, ЛПНП, липопротеина и триглицеридов, в то время как уровень ЛПВП снижается. Эти изменения способствуют более частому развитию атеросклероза в последующие 7–10 лет [8].

В соответствии с Рекомендациями ВОЗ и Международного общества по вопросам гипертонии [29], при лечении больных АГ необходимо учитывать не только степень ее выраженности, но и наличие факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, поражение органов-мишеней и сопутствующую клиническую патологию.

Не меньшее значение, чем своевременное медикаментозное лечение пациентов, имеет и профилактика. Она строится на устранении моделируемых факторов риска, создании условий для здорового образа жизни, преодолении дефицита физической активности, ограничении вредных привычек (злоупотребления солью и алкоголем, отказ от курения и переедания), строгом контроле за профессиональными, бытовыми и особенно медицинскими гипертензиогенными воздействиями. Сложнее исключить психоэмоциональные стрессы – не рекомендовать же с этой целью монашеский образ жизни?! Еще менее продуктивно пытаться повлиять на генетическую предрасположенность и устранить влияние возрастных факторов [30].

Не вызывает сомнений необходимость проведения немедикаментозного лечения у всех больных АГ, при этом у женщин в постменопаузе оно имеет особое значение, учитывая большую частоту метаболических расстройств и выраженные нарушения обмена натрия. Также доказано, что низкокалорийная диета у больных АГ в сочетании с избыточной массой тела приводит не только к ее редукции, снижению АД, но и положительно сказывается на сопутствующих факторах риска, таких как инсулинорезистентность, сахарный диабет, гиперлипидемия и гипертрофия левого желудочка [31]. В исследованиях INTERSALT и TONE было показано, что ограничение поваренной соли в пище благоприятно влияет на уровень АД у части больных АГ и снижает потребность в лекарственной антигипертензивной терапии. Важно подчеркнуть, что женщины в постменопаузе и с андроидным типом ожирения реагируют на ограничение поваренной соли более выраженным снижением АД, чем мужчины аналогичного возраста [32].

Антигипертензивное лекарственное лечение больных женщин в постменопаузе необходимо начинать рано, практически одновременно с немедикаментозным лечением. Несмотря на ряд патофизиологических особенностей АГ у женщин в постменопаузе, считают, что для лечения могут применяться любые антигипертензивные средства. Сегодня для монотерапии блокаторы кальциевых каналов используются у 16%, ИАПФ – у 14, β-блокаторы – у 9 и мочегонные средства – у 14% гипертензивных женщин [33, 34].

Тот факт, что в патогенезе АГ в постменопаузе большое значение имеют нарушения обмена натрия, создает теоретическую предпосылку для применения диуретиков. Однако монотерапия данными препаратами в адекватных антигипертензивных дозах может усугублять нарушения липидного и углеводного обменов, свойственных больным в постменопаузе. В связи с этим монотерапию диуретиками нельзя расценивать как оптимальное лечение женщин в постменопаузе. Учитывая большую частоту метаболических расстройств, для антигипертензивной терапии этих больных необходимо отдавать предпочтение препаратам, не оказывающим отрицательного влияния на метаболизм и предотвращающим развитие (или прогрессирование) поражения органов-мишеней. Лечение тиазидными диуретиками также благоприятно влияет на обмен кальция, снижая его потерю костной тканью и предотвращая переломы костей, столь часто наблюдающиеся у женщин в постменопаузе [35].

Учитывая быстрое развитие гипертрофии левого желудочка, для лечения гипертонической

болезни в постменопаузальном периоде широко применяют ингибиторы ангиотензин превращающего фермента. Не менее важную роль отводят и антагонистам к рецептору ангиотензина II. Данные об эффективности β-блокаторов у женщин в постменопаузе противоречивы: наряду с указаниями на меньшую их эффективность по сравнению с лечением АГ у мужчин, указывается и на достаточно хороший антигипертензивный эффект [36]. Также приходится признать, что в отличие от результатов длительного лечения ИАПФ при постоянном лечении β-адреноблокаторами не происходит улучшения соотношений просвета артерий и толщины интима-медиа, несмотря на достигаемый гипотензивный эффект. Нельзя не считаться с отрицательным влиянием блокады β_1-рецепторов на холестериновый обмен, четко проявляющийся в повышении коэффициента атерогенности при применении. Снижение индекса массы ЛЖ сердца происходит втрое медленнее при лечении атенололом, чем антагонистами кальциевых каналов [30]. Существенное значение имеет выявление у 20% женщин в постменопаузе с АГ гиперплазии эндометрия. Подозревается связь развития гиперплазии эндометрия с проведением антигипертензивной терапии β-блокаторами [378].

Поэтому актуальным становится применение у женщин других лекарственных средств – антагонистов кальциевых каналов. Эти препараты используются в кардиологии с 70-х годов XX века, имеют высокую клиническую эффективность, относительно небольшое количество противопоказаний к назначению и сравнительно хорошо переносятся больными. В последнее время все шире используются лекарственные формы антагонистов кальция пролонгированного действия. К ним относятся либо специальные лекарственные формы нифедипина, верапамила и дилтиазема, обеспечивающие равномерное высвобождение препарата в течение длительного времени, либо современные препараты этой группы II–III поколения (фелодипин, амлодипин, лацидипин и др.) [38].

Антагонисты кальциевых каналов, особенно дигидропиридиновые производные пролонгированного действия, широко применяются для лечения больных артериальной гипертонией во всем мире, включая Россию, благодаря высокой гипотензивной активности и способности существенно снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к инвалидизации или смерти больных [39–42].

Исследования последних лет показали, что длительное использование антагонистов кальция пролонгированного действия приводит к существенному уменьшению вероятности развития ишемического инсульта и деменции [43], а длительное применение в виде как монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами снижает вероятность сердечно-сосудистых осложнений и увеличивает продолжительность жизни больных [44].

Это особенно важно, поскольку частота смертей в результате инсульта у женщин на 60% выше, чем у мужчин. Ежегодно в США количество женщин, перенесших инсульт, на 40 тыс. больше, чем мужчин. Выбор лекарственных препаратов для пациенток с высоким риском инсульта определяется рядом иногда взаимоисключающих требований. В идеале они должны эффективно снижать АД, не допуская значительных колебаний в течение суток, не снижать существенно сердечный выброс, не вызывать аритмий, не повышать показателей вязкости и свертываемости крови, не приводить к нарушениям липидного обмена, обладать нейро- и кардиопротективным эффектом.

В наибольшей степени этим требованиям отвечает амлодипин. Препарат не изменяет ЧСС, не влияет на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость, увеличивает сердечный выброс и коронарный кровоток, обладает отчетливой периферической вазодилатацией, снижает потребность миокарда в кислороде, улучшает диастолическую функцию миокарда. Немаловажным для профилактики инсульта и деменции является нейропротективный эффект амлодипина.

Однако в литературе мало сравнительных данных о различии в эффективности одного и того же препарата у пациентов разного пола и возрастных категорий и данных о сравнительной эффективности одного и того же препарата у мужчин и женщин. Российское исследование ЭТНА было спланировано для изучения антигипертензивной эффективности Тенокса (амлодипин, КРКА) у больных артериальной гипертонией разных возрастных групп. В настоящий момент исследование уже закончено, и первые результаты будут представлены на 14 Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство». Ранее в сравнительном польском исследовании были получены хорошие результаты по клинической эффективности и безопасности Тенокса при монотерапии АГ у больных среднего возраста. Эффективная

коррекция АД и предупреждение гемодинамических кризов, по сути, и составляет основу современного подхода к профилактике инсульта у женщин. Однако добиться устойчивого клинического эффекта, избежать полипрагмазии и сохранить приверженность пациенток к длительному лечению возможно только при сочетании высокой клинической эффективности с минимальной экономической нагрузкой. Тенокс имеет оптимальное соотношение цены и качества и является одним из немногих непатентованных европейских амлодипинов, доказавших клиническую эквивалентность эталонному амлодипину в прямом «head to head» сравнительном исследовании [45].

Для лечения пациенток с АГ оптимальная доза Тенокса составляет 5 мг. При необходимости доза может быть увеличена до 10 мг/сут или добавлен второй гипотензивный препарат. Амлодипин хорошо сочетается практически со всеми классами антигипертензивных средств, но наиболее оптимальными считаются комбинации дигидропиридиновых антагонистов кальция с ингибиторами АПФ или β-адреноблокаторами.

Еще одним моментом, на который следует обращать внимание при лечение АГ у женщин в постменопаузе, это метаболический синдром.

Возросший интерес к проблеме метаболического синдрома у женщин в период менопаузы обусловлен большим количеством фактических данных, свидетельствующих о существенном влиянии метаболического синдрома на развитие атеросклероза, а также тем, что за последнее время наблюдается заметное увеличение его распространенности. По данным исследования NHANES III, распространенность метаболического синдрома в среднем составляет 22%. Частота выявления метаболического синдрома возрастает с увеличением возраста пациентов. Среди женщин наибольшее количество лиц с метаболическим синдромом наблюдается в возрасте старше 55 лет. Частота выявления метаболического синдрома у женщин в менопаузе варьирует от 38 до 49% [23]. Патогенетическая основа метаболического сердечно-сосудистого синдрома инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [46].

Роль гиперинсулинемии в возникновении атеросклероза и его клинических проявлений, в том числе ишемической болезни сердца, сегодня не вызывает сомнений [46]. Сочетание АГ и других проявлений метаболического сердечно-сосудистого синдрома в какой-то степени объясняет большую частоту ИБС и других проявлений атеросклероза у женщин в постменопаузе.

Сочетание артериальной гипертонии (АГ), инсулиновой резистентности и дислипидемии у больного повышает требования к медикаментозной терапии, которая, влияя на один из компонентов метаболического синдрома, не должна усиливать действие другого. Основные требования к препарату выбора для лечения АГ у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе состоят в том, чтобы он обладал высоким антигипертензивным действием, способностью улучшать метаболизм глюкозы, не ухудшать инсулиновую резистентность тканей, ограничивать влияние на сердечно-сосудистую систему нейрогуморальных факторов, снижать активность симпатической нервной системы, задержку натрия и воды, не ухудшать симптомы менопаузы [3].

К положительным качествам антагонистов кальция пролонгированного действия следует отнести метаболическую нейтральность, что дает возможность назначать эти препараты больным артериальной гипертонией с сопутствующим атеросклерозом и сахарным диабетом, нетяжелыми поражениями печени и почек [47]. Улучшение мозгового кровообращения является положительным свойством многих представителей группы антагонистов кальциевых каналов, но в литературе имеются лишь единичные исследования по изучению возможности предупреждения и лечения сосудистой деменции гипотензивными препаратами. Полученные в исследовании SYST-EUR данные свидетельствуют, что гипотензивная терапия нитрендипином у пожилых пациентов с артериальной гипертонией снижает частоту развития деменции на 50% по сравнению с плацебо [48–50]. Улучшение когнитивных функций у больных артериальной гипертонией на фоне приема антагонистов кальция открывает дополнительные возможности применения при лечении этого заболевания [38].

Амлодипин – антагонист кальция III поколения – обладает фармакодинамическими свойствами, определяющими его преимущества в клинической практике: стабильный гипотензивный эффект с постепенным началом действия без возникновения рефлекторной тахикардии; восстановление нормального суточного ритма АД; снижение общего периферического сосудистого сопротивления; положительное влияние как на систолическую, так и на диастолическую функцию ЛЖ; отсутствие влияния на функции автоматизма и проводимости; увеличение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, снижение почечного со-

судистого сопротивления; мягкий натрийуретический эффект; уменьшение микроальбуминурии; небольшое снижение уровня общего холестерина; существенное уменьшение агрегации тромбоцитов, а также метаболическая нейтральность [38].

Что касается побочных эффектов антагонистов кальция, наиболее часто встречается развитие лодыжечных отеков [51].

По локализации эти симметричные отеки наводят на мысль о сердечной недостаточности и тем привлекают внимание не только лечащих врачей, но и пациентов. При всей косметической и психологической нежелательности этого феномена следует иметь в виду, что он не имеет отношения к недостаточности кровообращения и поэтому не сопровождается увеличением печени или одышкой [30].

Развитие климактерического синдрома; осложняющего течение естественного периода угасания яичников, терапевты часто не принимают во внимание, относя его полностью к компетенции гинекологов. Это является ошибкой, так как климактерический синдром, являясь мультифакторным заболеванием, существенно влияет на подходы к лечению АГ у женщин. Следовательно, своевременное распознавание и адекватное лечение с учетом особенностей климактерического синдрома может оказать благоприятное влияние на течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бритов А.Н. Современные проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология 1996; 3: 18–22.
2. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертонии в России и возможности профилактики. Терапевтический архив 1997; 69(8): 66–9.
3. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М.: Реафарм, 2004; 141.
4. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.К., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия: Справочное руководство по диагностике и лечению. М.: Медицина, 1999; 110.
5. Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации». Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. www.programs-gov.ru
6. Artigao R. Postmenopausal arterial hypertension and cardiovascular risk. Rev Esp Cardiol 1998; 51(4): 36–43.
7. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. Curr Hypertens Rep 2002; 4(6): 464–70.
8. Harrison-Bernard L.M., Ruij L. Postmenopausal hypertension. Curr Hypertens Rep 2000; 2(2): 202–7.
9. Reckelhoff J.F. Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension 2001; 37(5): 1199–208.
10. Garavaglia G.E., Messerli F.H., Schmieder R.E., et al. Sex differences in cardiae adaptacion to essential hypertension. Europ Heart J 1989; 10: 1110–4.
11. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. J Hypertension 1991; 6: 289–99.
12. Foegh M., Asotra S., Howell M., Ramwell P. Estradiol inhibition of arterial neointimal hyperplasia after balloon injury. J Vase Surg 1994; 19: 722–6.
13. Losordo D.W. Estrogen receptors and cardiovascular disease. Hypertension in postmenopausal women. New York, 1996; 13–41.
14. Rosselli M., Imthurn B., Keller P.J., et al. Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 beta-estradiol and norethisterone acetate. A two-year follow-up study. Hypertens 1995; 25(4): 848–53.
15. Sullivan J.M. Coronary arteriography in estrogen-treated postmenopausal women. Prog Cardiovasc Dis 1995; 38: 211–22.
16. Ylikorkala O., Orpana A., Puolakka J., et al. Postmenopausal hormonal replacement decreases plasma levels of endothelin-1. J Clin Endocr Metab 1995; 80(11): 3384–7.
17. Zhang F., Ram J.L., Standley P.R., Sowers J.R. 17 b-oestradiol attenuates voltage-dependent Ca^{2+} currents in A7 vascular smooth muscle cell line. Am J Physiol 1994; 266: 975–80.
18. Barbagallo M., Shan J., Pang P.K., Resnick L.M. Vascular effects of progesterone: role of intracellular calcium metabolism. Am J Hypertens 1995; 8(4): 66.
19. Landau R.L., Poulos J.T. The metabolic influence of progestins. Adv Metab Disord 1971; 5: 119–47.
20. American Heart Association: Heart and stroke facts statistical supplement. Dallas: American Heart Association, 1993.
21. Грацианский М.М. Гормональная заместительная терапия эстрогена как метод профилактики (и лечения) атеросклеротических заболеваний сосудов у женщин в менопаузе. Кардиология 1996; 6: 4–17.
22. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А., Москаленко Н.П. Климактерический синдром. М.: Медицина, 1988; 286.

23. Wender N.K. Hypertension and other cardiovascular risk factors in women. Am J Hypertens 1995; 8: 94–9.
24. Staessen J.A., Bulpitt C.J., Fagard R., et al. The influense of menopause on blood pressure. Hypertension in postmenopausal women. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
25. Celia M., Oakley. Overview. Eds. H.F.Messerli, F.C.Aepfelbach. Hypertension in Postmenopausal Women. NY: Marsel Dekker Inc, 1996; 1–11.
26. Cohen E., Wheat M.E., Swiderski D.M., Charney P. Hypertension in women. Eds. J.H.Laragh, B.M.Brenner. Hypertension: Pathophysiology, Diagnoisis and Management Second edition (Raven Press Ltd) 1995; 159–69.
27. Oparil S. Hypertension in postmenopausal women: pathophysiology and management. Curr Opin Nephrol Hypertens 1995; 4(5): 438–42.
28. Zabalgoitia M. Left ventricular mass and function in primary hypertension. Am J Hypert 1996; 9(11): 55–9.
29. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization – International society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151–85.
30. Гогин Е.Е., Гогин Г.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М.: Ньюдиамед, 2006; 254.
31. Жукова А.В. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. СПб, 1999; 16.
32. Nestel P.J., Clifton P.M., Noakes M., et al. Enchanced blood pressure response to dietary salt in elderly women, especially those with small waisthip ratio. J Hypert 1993; 11: 1387–94.
33. Amoroso A., Garzia P., Ferri G.M., Clementia C., et al. Hypertension and menopausal syndrome: effects of hormone replacement therapy and antihypertensive drugs. Riv Eur Sci Med Farmacol 1996; 18(4): 149–52.
34. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M., Black H.R., et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension 2000; 36(5): 780–9.
35. Wasnich R.D., Davis J.W., He Y.F., Peirovich H., Ross P.O. A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of chlorthalidone and bone loss in elderly women. Osteoporos Int 1995; 5(4): 247–51.
36. Bystrova M.M., Britov A.N., Gorhunov V.M., Lebedev A.V., et al. Betaxolol treatment of hypertension in postmenopausal women. Ter Arkh 1999; 71(6); 67–9.
37. Bornstein J., Auslender R., Goldstein S., Kohan R., et al. Increased endometrial thickness in women with hypertension. Am J Obstet Gynecol 2000; 183(3): 583–7.
38. Смоленская О.Г., Клейнер С.Л., Ставрова Н.Ю., Силакова В.Н. Терапия гипертонической болезни блокаторами кальциевых каналов пролонгированного действия. Кардиология 2004; 5: 18.
39. Abernethy D.R., Schwartz J.B. Drug Therapy: Calcium-Antagonist Drugs. N Engl J Med 1999; 341: 1447–57.
40. Black H.R., William J., et al. One-Year Study of Felodipine or Placebo for Stage 1 Isolated Systolic Hypertension. Hypertension 2001; 38: 1118–23.
41. Chobanian A.V., George L., Bakris G.L., et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206–52.
42. Kjeldsen S.E., Hedner T., Jamerson K., et al. Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: Home Blood Pressure in Treated Hypertensive Subjects. Hypertension 1998; 31: 1014–20.
43. Hansson L., ZanchettiA., Carruthers S.G., et al. Effect of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755–62.
44. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A., et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–72.
45. Makowiecka-Ciesla M., Januszewicz A., et al. Kardiol Pol 2002; 57: 11–124.
46. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Изд-во СПбЕМУ, 1999; 208.
47. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. Effects of Calcium-Channel Blockade in Older Patients with Diabetes and Systolic Hypertension. N Engl J Med 1999; 340: 677–84.
48. Cells H., Yodfat Y., Thijs L., et al. Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur experience in general practice. Fam Pract 1996; 13: 138–43.
49. Frohlich E.D. Local Hemodynamic Changes in Hypertension: Insights for Therapeutic Preservation of Target Organs. Hypertension 2001; 38: 1388–94.
50. Nelissen-Vrancken H.J., Boudier H.A., Daemen M.J., Smits J.F. Antihypertensive therapy and adaptive mechanisms in peripheral ischemia. Hypertension 1993; 22: 780–8.

51. Nilsson P., Lindholm L.H., Hedner T. The Diltiazem Different Doses Study-a dose-response study of once-daily diltiazem therapy for hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27(4): 469–75.
52. Casiglia E., d'Este D., Ginocchio G., et al. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16-year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. J Hypertens 1996; 14(6): 729–36.
53. Hassager C., Rus B.J., Strom V., et al. The long-term effects of oral and percutaneous estradiol on plasma renin substrate and blood pressure. Circulation 1987; 76: 753–8.
54. Henderson B.E., Paganini-Hill A., Ross R.K. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. Arch Int Med 1991; 151: 75–8.
55. MacMahon S., Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease. J Vase Med Biol 1993; 335(4): 265–71.
56. Neaton J.D., Grimm R.H. Jr., Prineas R.J., et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. JAMA 1993; 270: 713–24.
57. Posner B.M., Cupples L.A., Miller D.R. Diet, menopause and serum cholesterol levels in women: the Framingham Study. Am Heart J 1993; 125: 483–9.
58. Prelevic G.M., Beljic T. The effect of oestrogen and progestogen replacement therapy on systolic flow velocity in healthy postmenopausal women. Maturitas 1994; 20(1): 37–4.
59. Добротворская Т.Е., Мазур Н.А. Артериальная гипертензия у больных после наступления менопаузы и ее лечение. Московский медицинский журнал 1997; 4: 38–40.
60. Кобалава Ж.Д., Морылева О.Н., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония после менопаузы: лечение ингибитором АПФ моэксиприлом. Клиническая фармакология и терапия 1997; 6(4): 69–74.
61. Сидоренко Б.А., Сополева Ю.В. Ингибитор ангиотензин превращающего фермента моэксиприл в лечении артериальной гипертензии у женщин в период после менопаузы. Кардиология 1997; 6: 87–92.
62. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001; 2: 3–7.

Данные сонографии эндометрия у женщин с бессимптомной артериальной гипертензией в постменопаузе

В настоящем ретроспективном исследовании сравнивалась толщина эндометрия, измеренная с помощью сонографии у женщин в постменопаузе с бессимптомной артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии (АГ). **Методы:** проанализированы клинические данные и результаты сонографии 511 последовательно госпитализированных женщин с бессимптомной АГ, поступавших в стационар для рутинного гинекологического обследования в течение 6 месяцев. В исследовании включено 219 женщин (средний возраст 60,2 года, от 49 до 81 года). Причины исключения: данные о гипертонии не получены (n = 159), прием гормональных препаратов (n = 78), перенесенная гистерэктомия (n = 25), толщина эндометрия не определялась (n = 30). Для определения толщины эндометрия использовалась трансвагинальная или трансабдоминальная сонография, учитывалась его максимальная толщина в сагиттальной плоскости матки. **Результаты:** АГ была выявлена у 56 (26%) женщин, из них 41 (73%) женщина получала антигипертензивное лечение. Средняя толщина эндометрия у женщин с леченной АГ [6,2 mm; 95% confidence interval (CI), 5,1–7,4 mm], была значительно больше, чем у женщин с нелеченной АГ (4,3 mm; 95% CI, 3,1– 5,5 mm) (p = 0,008) и женщин без АГ (3,6 mm; 95% CI, 3,4-3,8 mm) (p < 0,0001). Толщина эндометрия ⩾ 5 мм определялась у 59% женщин с леченной АГ, 40% с нелеченной АГ и у 18% женщин без АГ (p < 0,001). An endometrial stripe определялся у 22%, 7% и 1% женщин, соответственно (p < 0, 0001). **Заключение:** толщина эндометрия чаще увеличена в группе женщин с бессимптомной АГ, получающих антигипертензивное лечение, нежели чем в группе женщин с нелеченной АГ или с нормальными значениями артериального давления. Данное заключение может иметь клиническое значение при интерпретации данных сонографии эндотелия у женщин в постменопаузе с бессимптомной артериальной гипертонией.

Источник: *J Clin Ultrasound. 2000 May; 28(4): 175–8.*
Endometrial sonographic findings in asymptomatic, hypertensive postmenopausal women.
Alcazar J.L.
Department of Obstetrics and Gynecology, Clinica Universitaria de Navarra, School of Medicine, University of Navarra, Avenida Pio XII, 36, 31008 Pamplona, Spain.

ДИПИРИДАМОЛ В ОБЩЕТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

РЕЗЮМЕ

В обзоре анализируются механизмы антиагрегантного, антиишемического ангиогенного и иммуномодулирующего действия дипиридамола. Продемонстрированы широкие возможности по применению препарата в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в профилактике и лечении фетоплацентарной недостаточности и гестоза, в профилактике острой респираторной вирусной инфекции.

Ключевые слова:

ABSTRACT

In review were analyzed the mechanisms of antiaggregation, antiischemic, angiogenic and immunomodulatory action of dipyridamole. Wide possibilities in using of dipyridamole in treatment of cardiovascular diseases, in prophylaxis and treatment of fetoplacental insufficiency, gestosis and acute respiratory viral infection were demonstrated.

Key words: dipyridamole, cardiovascular diseases, pregnancy, viral infection.

Г.А.Барышникова

Российский Государственный медицинский университет, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Барышникова Галина Анатольевна, *д.м.н., профессор кафедры кардиологии Российского государственного медицинского университета*

Адрес: *121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 21*

Дипиридамол (Курантил N) применяется в клинике более 40 лет, сначала – как коронарный вазодилататор, позднее были обнаружены присущие дипиридамолу антитромботическое действие и способность улучшать микроциркуляцию. Было показано, что дипиридамол стимулирует ангиогенез, в результате чего увеличивается плотность капилляров в миокарде и плаценте, и улучшает деформируемость эритроцитов с последующим улучшением микроциркуляции.

В настоящее время область применения препарата значительно расширилась: в неврологии дипиридамол применяется как самостоятельно, так и в комбинации с ацетилсалициловой кислотой с целью вторичной профилактики ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак, в акушерстве и гинекологии – для лечения и профилактики плацентарной недостаточности, в эндокринологии (в сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки) – при диабетической ретинопатии. Сравнительно недавно было обнаружено еще одно интересное действие дипиридамола – увеличение образования интерферона, позволившее использовать препарат в качестве иммуномодулятора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа.

Механизм действия дипиридамола

Антиагрегантное действие. Антитромбоцитарный механизм действия дипиридамола может оказаться гораздо более сложным, чем предполагалось ранее. Дипиридамол, с одной стороны, ингибирует фермент, участвующий в разрушении аденозина (аденозиндезаминаза), что приводит к повышению концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах, с другой – ингибирует фосфодиэстеразу тромбоцитов; то и другое способствует развитию антиагрегантного эффекта. Дипиридамол оказывает так называемый управляемый антитромботический эффект за счет нормализации соотношения простациклина и тромбоксана A_2 и снижения уровня Ca^{2+} в тромбоцитах. Важной особенностью антитромбоцитарного эффекта дипиридамола является его способность блокировать адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену (свойство, которым в значительно меньшей степени обладает ацетилсалициловая кислота) и стимулировать образование эндотелием простациклина (обладающего сосудорасширяю-

щим и антиагрегантным действием), то есть оказывать действие, обратное действию ацетилсалициловой кислоты. Это отчасти послужило основанием для совместного назначения дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты [1]. Установлено, что дипиридамол обладает и дополнительными фармакологическими свойствами: тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов и металлопротеиназы-9, участвующей в индукции процесса тромбогенеза.

Сосудорасширяющее действие. Дипиридамол увеличивает содержание цАМФ двумя путями: снижает активность фосфодиэстеразы, инактивирующей цАМФ; стимулирует образования цАМФ под воздействием аденозина. Кроме того, дипиридамол воздействует на эндотелий сосудов, повышая синтез простациклина и оксида азота [2]. Тем самым реализуются его ангиопротективные свойства и усиливается кровоток по артериям и имеющимся коллатералям.

Стимуляция ангиогенеза. Дипиридамол увеличивает образование эндотелиального фактора роста, а благодаря влиянию аденозина на аденозиновые рецепторы в капиллярах способствует увеличению плотности капилляров, что приводит к уменьшению степени ишемии. Показано, что у больных ИБС дипиридамол повышает толерантность к физической нагрузке, а у больных с левожелудочковой дисфункцией – увеличивает фракцию выброса [3, 4].

Улучшение микроциркуляции под воздействием дипиридамола достигается за счет увеличения деформируемости эритроцитов и усиления капиллярного кровотока.

Иммуномодулирующее действие. Дипиридамол является индуктором интерферона, благодаря чему обладает не только профилактическим, но и лечебным действием в отношении гриппа и ряда других вирусных инфекций. Интересной особенностью дипиридамола является способность в большей степени индуцировать синтез интерферона у лиц с исходно низкой его продукцией, то есть в группе риска развития вирусных инфекций.

Клиническое применение дипиридамола

Применение дипиридамола при цереброваскулярных заболеваниях. Позиции дипиридамола в отношении профилактики повторного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) особенно прочны. В исследовании ESPS (European Stroke Prevention Study), проведенном в середине 80-х гг., было показано, что у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, назначение дипиридамола в сочетании с ацетилсалициловой кислотой приводит к достоверному снижению риска развития повторного инсульта по сравнению с плацебо (*рис. 1*) [5]. В середине 90-х гг. было проведено второе Европейское исследование по вторичной профилактике ишемического инсульта (ESPS-2), в которое были включены 6602 больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА. В этом исследовании с плацебо сравнивались три варианта терапии: ацетилсалициловая кислота (50 мг/сут), дипиридамол (400 мг/сут), комбинация ацетилсалициловой кислоты (50 мг/сут) и дипиридамола (400 мг/сут). Вновь было обнаружено преимущество комбинации ацетилсалициловой кислоты с дипиридамолом по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (*рис. 2*). Снижение относительного риска инсульта в группе ацетилсалициловой кислоты составило 21%, а в группе ацетилсалициловая кислота + дипиридамол – 41%. [6]. Анализ публикаций рандомизированных контролируемых исследований за период 1966–1999 гг. показал высокую эффективность и безопасность комбинации аспирина с дипиридамолом [1, 2]

R.Sacco, et al. из Колумбийского университета в 2005 г. [7] дополнительно проанализировали данные исследования ESPS-2, сравнив эффективность проводимой антиагрегантной терапии в группах с различной степенью риска. Наибольший положительный эффект комбинации аспирина с дипиридамолом отмечен среди лиц с высоким риском. Был сделан вывод, что комбинированная антиагрегантная терапия прежде всего показана лицам старше

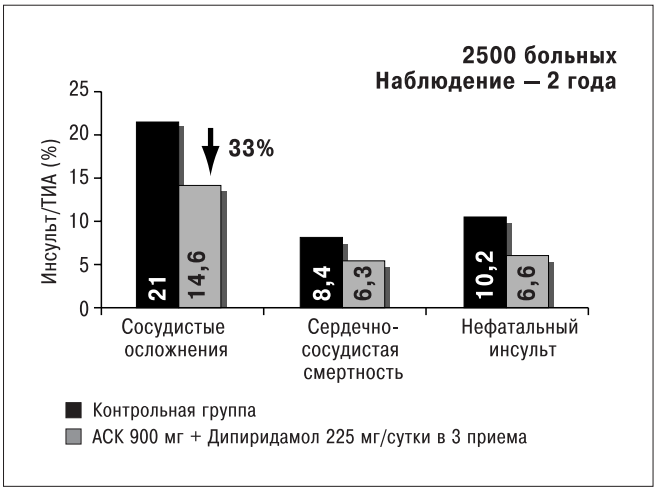


Рисунок 1. Частота сердечно-сосудистых осложнений в группе лечения (ацетилсалициловая кислота + дипиридамол) и в группе плацебо (Первое Европейское исследование по профилактике инсульта – ESPS) [5]

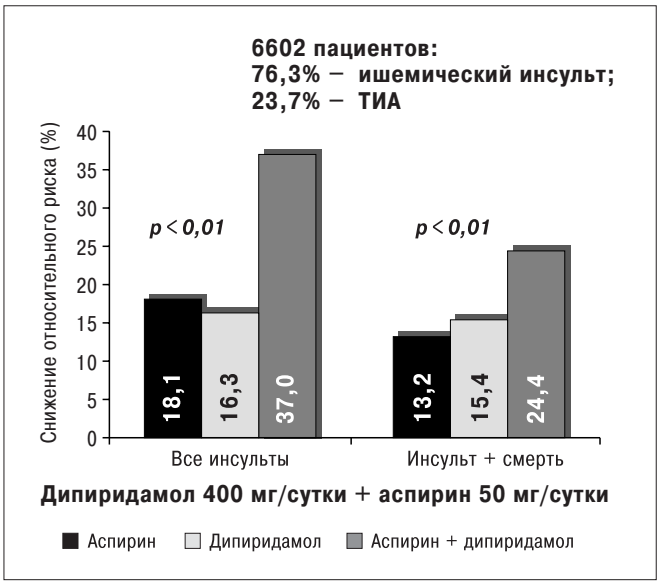


Рисунок 2. Результаты исследование ESPS-2 (1989–1995 гг). 59 клинических центров в 13 странах [6]

70 лет, пациентам с гипертонией, перенесшим инсульт или ТИА, заболеваниями сердца в анамнезе, курильщикам. Во всяком случае, когда на фоне приема ацетилсалициловой кислоты развивается повторный ишемический инсульт или ТИА, рекомендуется назначение сочетания ацетилсалициловой кислоты с дипиридамолом [8].

При дополнительном анализе результатов крупного международного рандомизированного двойного слепого исследования CAPRIE (клопидогрель по сравнению с аспирином у пациентов с повышенным риском ишемических событий) оказалось, что клопидогрель наиболее эффективен для профилактики ишемии, связанной с поражением периферических сосудов, и менее эффективен в отношении профилактики инфаркта миокарда и инсульта. Наряду с этим при применении дипиридамола и комплекса «дипиридамол + аспирин» имеет место более выраженный профилактический эффект в отношении повторного инсульта.

У российских неврологов также есть положительный опыт применения дипиридамола после перенесенного ишемического инсульта. Л.В.Стаховская и соавт. [9, 10] изучали эффективность дипиридамола в дозе 75 мг 3 р/сут у больных, перенесших полушарный ишемический инсульт. В группе больных, получавших дипиридамол, выявлялось стойкое снижение скорости спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, более быстрое уменьшение выраженности неврологической симптоматики и улучшение когнитивных функций, что свидетельствовало об активизации восстановительных процессов в мозге. Наряду с положительной динамикой в неврологическом статусе было зарегистрировано улучшение мозгового кровотока на 10–20% по данным ультразвуковой допплерографии. P.Chairangsarit, et al. [11] также отметили достоверно более полное восстановление нарушенных двигательных функций у больных, получавших комбинированную терапию аспирином и дипиридамолом.

По данным Л.В.Стаховской [12], при уменьшении дозы дипиридамола не теряется его профилактический эффект (ранее это было показано другими исследованиями для аспирина), более того, улучшается переносимость препарата, достоверно реже возникает головная боль, повышается приверженность к лечению. Дипиридамол в малых дозах (по 25 мг 3 р/сут) применяют у пациентов старше 65 лет, перенесших атеротромботический или лакунарный инсульт, при противопоказаниях к назначению ацетилсалициловой кислоты или ее непереносимости; дипиридамол в средних дозах (по 75 мг 3 р/сут) показан пациентам, перенесшим атеротромботический или лакунарный инсульт, страдающим недостаточно контролируемой артериальной гипертензией, при противопоказаниях к назначению ацетилсалициловой кислоты или ее непереносимости, при наличии гиперагрегационного синдрома; комплекс «дипиридамол + ацетилсалициловая кислота» (150 мг + 50 мг/сут) рекомендуется пациентам, перенесшим эмболический, атеротромботический или лакунарный инсульт, сопровождающийся гиперагрегационным синдромом, с высоким риском развития раннего повторного ишемического инсульта (при необходимости быстрой нормализации системы гемостаза), а также при наличии сочетанной сосудистой патологии или после каротидной эндартерэктомии.

В 2006 г. были опубликованы результаты исследования European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT), подтвердившие, что успех дипиридамола в исследовании ESPS-2 был неслучайным. В исследование ESPRIT были включены больные, перенесшие ТИА, либо неинвалидизирующий ишемический инсульт [13]. Все больные были рандомизированы на две группы: группу, получавших только аспирин (1376 больных), либо комбинацию аспирина с дипиридамолом (200 мг 2 р/сут, 1363 больных). Доза аспирина находилась в диапазоне 30–325 мг/сут, средняя доза аспирина была одинаковой в обеих группах и составила 75 мг/сут. Первичная конечная точка –

сосудистое событие/сосудистая смерть, нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или «большое» кровотечение. Исследование продолжалось 3,5 года, было открытым, однако анализ полученных результатов осуществлялся слепым методом. Частота развития первичной конечной точки в группе аспирина составила 16%, аспирина в комбинации с дипиридамолом – 13%. Снижение относительного риска при этом составило 20% (*рис. 3*). Абсолютный риск у больных, получавших комбинированную терапию, снижался на 1% в год. Однако следует отметить, что больные, находившиеся на комбинированной терапии, чаще отказывались от продолжения лечения из-за головной боли. G.J.Luijckx, et al. [14] считают, что дебаты в отношении комбинированной антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и дипиридамолом должны быть прекращены, а комбинация аспирина с дипиридамолом должна занять свое место в клинической практике. В Рекомендациях ЕСС по применению антитромбоцитарных средств комбинация низких доз аспирина и дипиридамола (200 мг 2 р/сут) рассматривается как приемлемая для стартовой терапии у пациентов с некардиоэмболическими церебральными ишемическими событиями [15]. Поскольку при использовании аспирина в дозе более 100 мг в сутки нередко возникает дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта и увеличивается риск развития кровотечений, важно уменьшить дозу аспирина без снижения его эффективности. Это становится возможным при сочетании аспирина с дипиридамолом (в исследовании ESPS-2 суточная доза аспирина составила 50 мг/сут, в исследовании ESPRIT – средняя доза аспирина 75 мг/сут).

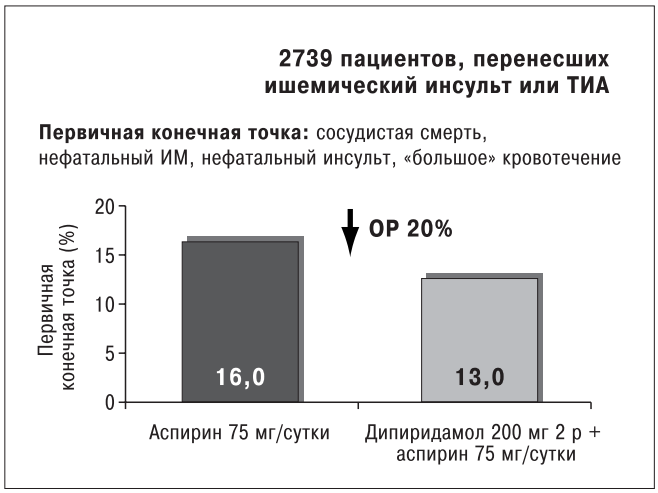


Рисунок 3. Сравнительная эффективность аспирина и комбинации аспирина с дипиридамолом в исследовании ESPRIT [13]

В России в качестве антиагрегантов получили широкое распространение препараты ацетилсалициловой кислоты Тромбо АСС (таблетки с кишечно-растворимым покрытием, содержащие 50 и 100 мг ацетилсалициловой кислоты), и Кардиомагнил, в состав которого наряду с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75 мг входит магния гидроксид, обеспечивающий дополнительную защиту слизистой желудка. Каждый из этих препаратов может назначаться одновременно с дипиридамолом. Важно отметить, что добавление к ацетилсалициловой кислоте дипиридамола не сопровождается усилением кровоточивости, что делает его препаратом выбора после перенесенного инсульта у больных с нестабильным течением артериальной гипертонии, склонности к гипертоническим кризам, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и высоким риском кровотечений, когда невозможно назначить ацетилсалициловую кислоту [16].

Применение дипиридамола при ишемической болезни сердца. Дипиридамол длительное время применялся как коронарный вазодилататор с целью профилактики приступов стенокардии, однако оказалось, что у больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий при внутривенном введении дипиридамол может вызывать синдром «межкоронарного обкрадывания» (перераспределения кровотока в пользу неизмененных коронарных артерий при ухудшении кровотока в зоне миокарда, снабжаемой пораженной артерией). В дальнейшем была предложена проба с дипиридамолом для диагностики ИБС, которая с успехом используется при невозможности проведения проб с физической нагрузкой. При этом дипиридамол вводится внутривенно в суммарной дозе 0,75 мг/кг массы тела до развития приступа стенокардии (купируемого нитроглицерином или внутривенным введением раствора эуфиллина) или появления характерных ишемических изменений на ЭКГ. Введение дипиридамола безопасно, побочные эффекты редки и наблюдаются в 1–2% случаев. Противопоказаниями для внутривенного введения дипиридамола являются обструктивные заболевания легких, нарушения внутрижелудочковой проводимости.

При ИБС дипиридамол стали назначать реже, опасаясь развития синдрома «межкоронарного обкрадывания». Однако мета-анализ 11 международных исследований показал, что при стенокардии прием дипиридамола внутрь в дозах от 40 до 225 мг не вызывает развития синдрома «межкоронарного обкрадывания», напротив, отмечается

положительный клинический эффект в виде уменьшения количества и выраженности приступов стенокардии, особенно при длительном его приеме.

В конце 70-х гг. были проведены исследования PARIS и PARIS 1 (Persantine-Aspirin Reinfarction Study), включавшие более 5 тысяч больных, перенесших инфаркт миокарда. Коронарная смертность в группе «дипиридамол + аспирин» оказалась на 20% ниже по сравнению с группой плацебо [17], причем, если терапия была начата в ранний постинфарктный период, она была более эффективна. В этих исследованиях также не было выявлено синдрома «межкоронарного обкрадывания» при назначении дипиридамола по 75 мг 3 р/сут больным, перенесшим инфаркт миокарда. Не так давно Американская ассоциация сердца даже рекомендовала применять дипиридамол при инфаркте миокарда в случае непереносимости ацетилсалициловой кислоты [18]. В подтверждение этой позиции приводились результаты многочисленных исследований, свидетельствующие о достаточно высокой антиагрегантной активности дипиридамола.

Как за рубежом, так и в России в последние годы продолжались исследования, направленные на уточнение механизма антитромбоцитарного, сосудорасширяющего, стимулирующего ангиогенез и прочих эффектов дипиридамола.

Серия работ по изучению влияния дипиридамола на толерантность к физической нагрузке больных ИБС и на концентрацию сосудистых факторов роста была проведена в институте им. А.Н.Бакулева [19–21]. Через 3 мес после добавления к традиционной антиангинальной терапии дипиридамола в суточной дозе 300 мг авторы отметили уменьшение у больных ИБС функционального класса стенокардии. Кроме того, на фоне терапии дипиридамолом было обнаружено увеличение экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов, что дало основание косвенно судить об активизации ангиогенеза в гипоперфузированных областях миокарда, находящихся в зоне стенозированной коронарной артерии. Авторами был сделан вывод об эффективности и безопасности приема дипиридамола больными стенокардией III–IV функционального класса при невозможности выполнения реваскуляризации миокарда.

Достоверное повышение толерантности к физической нагрузке у больных стенокардией напряжения II–IV ФК и увеличение коронарного резерва при назначении дипиридамола отмечено и другими авторами [22]. Лечение начинали с малых доз (25 мг 3 р/сут) дипиридамола, увеличивая дозу к концу второго месяца терапии до 150 мг 3 р/сут. Автор особо подчеркнул, что при постепенном увеличении дозы дипиридамола исключается «феномен обкрадывания», хотя у больных стенокардией напряжения IV функционального класса эффективность дипиридамола была ниже, чем у больных со стенокардией II–III функционального класса.

Установлено, что точкой приложения действия дипиридамола являются не магистральные коронарные артерии, а интрамуральные артериолы. Препарат способствует улучшению кровотока в непораженных артериях, не влияя на тонус атеросклеротически измененных сосудов, что приводит к перераспределению кровотока и затем ишемии миокарда. В последние годы появился ряд публикаций, авторы которых сообщают о способности дипиридамола защищать кардиомиоциты при острой ишемии миокарда либо окклюзии коронарных артерий во время баллонной ангиопластики. Выдвинутая «аденозиновая коллатеральная гипотеза» [23] предполагает наличие принципиальных различий между вазопротекторным и вазодилатирующим эффектами дипиридамола (см. *таблицу*). Согласно этой гипотезе, вазодилатирующий эффект является кратковременным, зависит от воздействия дипиридамола на аденозиновые A_2-рецепторы гладкомышечных клеток артериол и используется для диагностики ИБС. Вазопротективное действие развивается в течение нескольких недель или месяцев и определяется активацией аденозиновых A_1- и A_2-рецепторов эндотелиоцитов. Таким образом, наряду с антиагрегантным действием дипиридамол оказывает кардио- и вазопротективное действие, влияет на реологию крови. Сообщается о снижении при его назначении не только степени и скорости агрегации, но и вязкости крови, а также уровня фибриногена.

Интересно отметить, что применение внутрь малых доз дипиридамола защищает от ишемии, вызванной внутривенным введением высоких доз препарата [24], на основании чего автор делает вывод о том, что при ИБС показано назначение дипиридамола.

H.Diener, et al. [25] провели ретроспективный анализ частоты возникновения «сердечных» событий (стенокардии, инфаркта миокарда, коронарной смерти) в исследовании ESPS-2 и пришли к выводу, что в группе больных, получавших дипиридамол в качестве монотерапии (400 мг в 2 приема), частота указанных событий была не выше по сравнению с монотерапией аспирином (50 мг/сут), то есть дипиридамол не уступил аспирину не толь-

ко в отношении профилактики повторного инсульта, но и осложнений ИБС.

В последние годы было выявлено влияние дипиридамола на «ишемическое прекондиционирование». Феномен «ишемического прекондиционирования» (ischemic preconditioning) впервые описан в C.Murry в 1986 г. [26]. В эксперименте предварительно проведенные четыре 5-минутных окклюзии коронарных артерий с интервалами для реперфузий в течение 5 мин привели при последующей длительной 40-минутной ишемии к уменьшению размера инфаркта миокарда на 75%. Был сделан вывод, что повторные короткие эпизоды ишемии адаптируют миокард к последующим эпизодам ишемии, т.е. оказывают кардиопротективное действие. Ишемическое прекондиционирование ограничивает размеры инфаркта, улучшает восстановление функции сердца после ишемии, уменьшает возникновение аритмий и сосудистую дисфункцию при реперфузии.

В дальнейшем были получены доказательства важной роли ишемического прекондиционирования для защиты миокарда при ИБС в клинике. В частности, к ишемическому прекондиционированию относятся предынфарктная стенокардия (при ее наличии, как правило, развивается меньший по распространенности инфаркт миокарда) и так называемый warm-up phenomenon (развивающийся ангинозный приступ в начале ходьбы заставляет больного остановиться, но при продолжении ходьбы с той же – а иногда и более высокой – скоростью, боли не возобновляются) [27].

Ишемическое прекондиционирование с помощью целого ряда триггеров (аденозина, брадикинина, оксида азота, свободных радикалов кислорода и др.) приводит к изменению внутриклеточного обмена и ионного гомеостаза. В результате улучшается энергетическое состояние ишемизированных кардиомиоцитов, уменьшается их перегрузка ионами Ca^{2+}, снижаются повреждения митохондриальных мембран и сарколеммы. Это обеспечивает лучшее выживание миокарда в условиях сниженного обеспечения энергетическими субстратами и кислородом. Возможен запуск адаптационных механизмов ишемического прекондиционирования с помощью лекарственных препаратов. В настоящее время активно изучается эффективность ряда препаратов («открыватели» АТФ-зависимых K^+-каналов, агонисты A_1- и A_3-рецепторов аденозина и пр.) и предполагается, что это может открыть новые подходы к лечению ИБС [28].

В Тюменском кардиологическом центре было изучено влияние дипиридамола на феномен ишемического прекондиционирования миокарда у больных ИБС [29]. У больных со стенокардией напряжения II–III функционального класса проводили парные велоэргометрические пробы с 15-минутным интервалом между ними. Через 72 ч парные велоэргометрические пробы проводили через 60 мин после приема внутрь 75 мг дипиридамола. Отмечено потенцирующее влияние дипиридамола на феномен ишемического прекондиционирования у больных ИБС (после приема дипиридамола наблюдалось дополнительное увеличение толерантности к физической нагрузке), что было связано с эндогенным накоплением аденозина. Как упоминалось выше, дипиридамол является конкурентным ингибитором аденозиндезаминазы – фермента, расщепляющего аденозин.

Таблица

Принципиальные отличия влияния дипиридамола на коронарное кровообращение при длительном пероральном приеме и внутривенном введении (гипотеза развития коллатералей) (E.Picano, C.Michelassi, 1997 в модификации)

Воздействие	Острое	Хроническое
Доза и способ введения	Внутривенно 0,56 мг/кг (4,6 ± 1,3 μг/мл)	150 мг в сутки (0,8 + 1,4 μг/мл)
Эффект	Проишемический	Антиишемический
Время наступления эффекта	Минуты или часы	Недели или месяцы
Преимущественное влияние на:		
сосуды	Артериолы	Капилляры
клетки	Гладкомышечные	Эндотелиальные
на тип аденозиновых рецепторов	A_2	A_1 и A_2
Клинический интерес	Диагностика	Терапия

Дипиридамол при атеросклерозе артерий нижних конечностей. В течение многих лет дипиридамол применяли при атеросклерозе сосудов нижних конечностей. Одно из исследований эффективности дипиридамола при синдроме перемежающейся хромоты, используя современные методы оценки кровотока в нижних конечностях, провели А.А.Кириченко и соавт. [30]. Были всесторонне обследованы 60 больных с хронической ишемией нижних конечностей II стадии на фоне атеросклероза артерий нижних конечностей. Лечение дипиридамолом (Курантил N) начинали с суточной дозы 225 мг, через месяц увеличивали дозу до 450 мг. Большинство (70%) больных отметили потепление дистальных отделов конечностей, уменьшение выраженности болевого синдрома. Достоверно снизилось общее периферическое сопротивление. Все больные через 1–3 мес отметили увеличение проходимой дистанции в среднем в 2,5–3,7 раза. При исследовании гемостаза было выявлено достоверное снижение агрегации тромбоцитов, индуцируемой АДФ, снижение показателей вязкости крови. Кроме того, исследователи обнаружили почти двукратное увеличение числа функционирующих капилляров в течение первых 3 месяцев лечения дипиридамолом. К достоинствам дипиридамола авторы относят комплексное воздействие препарата на реологию крови и сосудистую стенку. Важно отметить, что на фоне приема высоких доз дипиридамола (до 450 мг/сутки) ни у одного больного с сопутствующей ИБС не ухудшилось течение стенокардии.

Дипиридамол в нефрологии. Имеются данные об улучшении под влиянием дипиридамола реологических показателей и функции почек у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщается о значительном снижении степени протеинурии (с 6,8 г белка в сутки до 1,1 г в сутки; $p < 0,001$) у больных с мембранопролиферативным гломерулонефритом при назначении ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола [31].

Дипиридамол для профилактики гриппа и ОРВИ. Первые упоминания о противовирусном действии дипиридамола относятся к 1977 г. [32]. Установлено, что дипиридамол индуцирует выработку интерферона (преимущественно интерферона α); именно этим и объясняется широкий спектр его противовирусной активности. Эти свойства дипиридамола подтверждены при широком эпидемиологическом испытании в условиях эпидемии гриппа и других сезонных вирусных заболеваний (парагрипп, аденовирус, респираторно-синтициальный вирус, риновирус) [33]. В настоящее время двойные слепые плацебо-контролируемые испытания установили эффективность применения нескольких низкомолекулярных индукторов интерферона, в том числе дипиридамола [34, 35]. В Кокрановском обзоре за 2001 год, посвященном профилактической эффективности ряда противовирусных препаратов [36], сообщается о 30–62% (в среднем 49%) протективном эффекте дипиридамола, превышающем таковой назального интерферона.

В качестве индуктора интерферона дипиридамол применяется по специальной схеме: в период эпидемий 50 мг препарата утром натощак, еще 50 мг – через 2 часа после первого приема. Регулярность приема: 1 раз в неделю в течение всего эпидемического периода. Плацебо-контролируемые испытания показали, что при приеме по данной схеме препарат эффективен в более чем 90% случаев для профилактики в период эпидемий острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Также возможен профилактический прием препарата в течение 1,5–2 мес; профилактическая эффективность подобного курса сохраняется не менее 1 года, однако она несколько ниже, чем при приеме препарата непосредственно во время эпидемии.

В одном из исследований [38] изучена эффективность и безопасность 8-недельного приема дипиридамола (Курантил в дозе 100 мг в неделю) у 2333 призывников, прибывших в учебный центр. Частота ОРВИ составила в группе профилактики 11,7%, в контрольной группе – 18,7%.

Применение дипиридамола в акушерстве и гинекологии. Поскольку инициирующим механизмом в развитии и прогрессировании такой акушерской патологии, как гестоз, фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода являются гиперкоагуляционные нарушения, важное место в терапии занимают препараты, обладающие антикоагулянтным и антиагрегантным действием [38, 39]. Наиболее патогенетически обоснован для лечения и профилактики сосудисто-тромбоцитарных, микроциркуляторных и гемостатических нарушений, присущих гестозу и фетоплацентарной недостаточности, дипиридамол (Курантил N) как препарат, обладающий антиагрегантным и ангиопротективным действием. Действие дипиридамола направлено на улучшение микроциркуляции, торможение тромбообразования, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, расширение сосудов, улучшение доставки кислорода к тканям, предотвращение гипоксии плода. Благодаря применению дипиридамола улучшается маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровоток (повышается артериаль-

ный приток и нормализуется венозный отток из межворсинчатого пространства), снижается или устраняется гипоксия плода, редуцируются морфофункциональные нарушения в плаценте. При угрозе преэклампсии препарат предупреждает дистрофические изменения в плаценте, устраняет гипоксию тканей плода, способствует накоплению в них гликогена.

Дипиридамол входит в стандартную схему профилактики плацентарной недостаточности у беременных во II и III триместре, утвержденную Минздравом РФ. При лечении и профилактике гестоза и фетоплацентарной недостаточности препарат назначают внутрь за 1 ч до еды в дозе 25 мг 2–3 р/сут, курс терапии составляет 4–6 недель. При необходимости доза препарата может быть увеличена до 75–225 мг/сут.

Выводы

Дипиридамол (Курантил N) является эффективным препаратом, оказывающим не только антиагрегантное, но и антиишемическое, ангиопротективное действие. Препарат улучшает реологические свойства крови, способствует ангиогенезу (увеличивает плотность капилляров), улучшает развитие коллатералей. При ИБС оказывает дополнительное действие, стимулируя процесс ишемического прекондиционирования. Дипиридамол применяется не только при сердечно-сосудистых заболеваниях, но и в акушерстве (профилактика и лечение фетоплацентарной недостаточности и гестоза). В период эпидемий гриппа и у лиц, часто болеющих ОРВИ, дипиридамол может использоваться в качестве эффективного, хорошо переносимого и безопасного иммуномодулятора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lenz T.L., Hilleman D.E. Aggrenox: a fixed-dose combination of aspirin and dipyridamole. Ann Pharmacother 2000; 34(11): 1283–90.
2. Aktas B., et al. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies. Stroke 2003; 34(3): 764–9.
3. Lombardi F., Rambaldi R. Coronary angiogenesis: dipyridamole is back on the stage? Eur Heart J 2001; 22(14): 1151–3.
4. Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У. и соавт. Применение дипиридамола для фармакологической модуляции ангиогенеза у больных ишемической болезнью сердца. В сб. тезисов: Шестая ежегодная сессия Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. 25–27 мая 2003 г., М.; 182.
5. The ESPS-2 Group: «European Stroke Prevention Study 2». Neurol Sci 1997; 151: 1–6.
6. Sacco R.L., Sivenius J., Diener H.C. Efficacy of aspirin plus extended-release dipyridamole in preventing recurrent stroke in high-risk populations. Arch Neurol 2005; 62(3): 403–8.
7. Парфенов В., Вербицкая С. Вторичная профилактика ишемического инсульта: перспективы и реальность. Врач 2002; 12: 39–41.
8. Стаховская Л.В., Квасова О.В., Пряникова Н.А. и соавт. Применение дипиридамола (курантила) для вторичной профилактики инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.
9. Стаховская Л.В., Скворцова В.И., Чазова И.Е. Вторичная профилактика ишемического инсульта. Consilium Medicum 2003; 8.
10. Chairangsarit P., Sithinamsuwan P., Niyasom S. Comparison between aspirin combined with dipyridamole versus aspirin alone within 48 hours after ischemic stroke event for prevention of recurrent stroke and improvement of neurological function: a preliminary study. J Med Assoc Thai 2005; 88(3): 148–54.
11. Стаховская Л.В. Антиагреганты: вопросы эффективности и безопасности профилактики ишемического инсульта. Международный медицинский журнал 1999; 5: 11–2.
12. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J., Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet 2006; 367(9523): 1665–73.
13. Luijckx G.J., de Keyser J.H., de Keyser J.H. The combination of acetylsalicylic acid and dipyridamole is more effective in secondary prevention following transient ischaemic attack or cerebral infarction: the debate is closed. Ned Tijdschr Geneeskd 2006; 150(33): 1812–4.
14. Рекомендации Европейского кардиологического общества по применению антитромбоцитарных средств у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Фарматека 2004; 8(86): 15–8.
15. Белоусов Ю.Б. Оценка эффективности и безопасности длительной профилактики артериальных тромбозов. Международный медицинский журнал 1999; 8: 11–2.

16. Klimt C.R., Knatterud G.L., Stamler J., Meier P. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. J Am Coll Cardiol 1986; 7(2): 251–69.
17. Morey S.S. ACC/AHA guidelines on the management of acute myocardial infarction. American College of Cardiology and the American Heart Association. Am Fam Physician 2000; 61(6): 1901–4.
18. Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У. и соавт. Новые перспективы применения дипиридамола в лечении ИБС. Российский кардиологический журнал 2004; 3: 67–71.
19. Хапий И.Х. Влияние дипиридамола на функциональное состояние миокарда левого желудочка и содержание сосудистых факторов роста у больных со стабильной стенокардией. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук, 2003.
20. Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У. и соавт. Влияние дипиридамола на содержание в крови сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2003; 6: 56–68.
21. Аникин В.В. Многолетний опыт лечения больных стенокардией дипиридамолом (Курантилом). Терапевтический архив 1999; 8: 79–85.
22. Picano E., Michelassi C. Chronic oral dipyridamole as a «novel» antianginal drug: the collateral hypothesis. Cardiovasc Res 1997; 33(3): 666–70.
23. Guideri F., Capecchi P.L., Acampa M., et al. Oral low-dose dipyridamole protects from intravenous high-dose dipyridamole-induced ischemia. A stress echocardiographic study. Int J Cardiol 2002; 83(3): 209–15.
24. Diener H.C., Darius H., Bertrand-Hardy J.M., Humphreys M. Cardiac safety in the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2). Int J Clin Pract 2001; 55(3): 162–3.
25. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74: 1124–36.
26. Ottani F., Galvani M., Ferrini D., et al. Prodromal angina limits infarct size: a role for ischemic preconditioning. Circulation. 1995; 91: 291–7.
27. Takano H., Bolli R., Black R.G., et al. A1 or A3 adenosine receptors inducelate preconditioning against infarction in conscious rabbits by different mechanisms. Circ Res 2001; 88: 520–8.
28. Тодосийчук В.В., Кузнецов В.А. Влияние дипиридамола на феномен ишемического прекондиционирования у больных ишемической болезнью сердца при проведении парных велоэргометрий. Кардиология 2005; 9: 23–5.
29. Кириченко А.А., Баранов А.П., Белоусов Ю.Б. и соавт. Эффективность курантила N при лечении больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Практикующий врач 1999; 2: 15–8.
30. Баранов А.П., Кириченко А.А., Бузин А.Г., Абрукина И.Н., Белоусов Ю.Б. Эффективность высоких доз курантила при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия 1999; 5(3): 93–8.
31. Harmankaya O. Effect of acetylsalicylic acid and dipyridamole in primary membranoproliferative glomerulonephritis type I. Int Urol Nephrol 2001; 33(3): 583–7.
32. Galabov A.S., Mastikova M. Dipyridamole is an interferon inducer. Acta Virol 1982; 38: 137–47.
33. Суркина И.Д. Интерферон – индуцирующие эффекты дипиридамола: противовирусные и регуляторные. Терапевтический архив 2000; 8: 65–72.
34. Слепушкин А.Н., Федорова Г.И. Клиническое применение дипиридамола (Курантила) для профилактики острых респираторных заболеваний. Клиническая фармакология и терапия 2000; 9(1): 39–41.
35. Суркина И.Д., Готовцева Е.П., Гуревич К.Г., Учакин П.Н. Применение дипиридамола (Курантила) для коррекции стресс-индуцированных нарушений интерфероногенеза и профилактики инфекционных заболеваний. Клиническая фармакология и терапия 2000; 9(2): 39–43.
36. Jefferson T.O., Tyrrell D. Antivirals for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2001; 3: CD002743.
37. Гучев И.А., Клочков О.И. Профилактика дипиридамолом вспышек респираторных инфекций в гомогенной популяции. Клиническая медицина 2004; 11: 45–9.
38. Уитфилд Ч.Р. Руководство Дьюхерста по акушерству и гинекологии для последипломного обучения. М.: Медицина, 2003.
39. Тютюнник В.Л. Профилактика и лечение плацентарной недостаточности инфекционного генеза. Русский медицинский журнал 2005; 13(17): 35–9.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОНТРАЦЕПЦИИ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

РЕЗЮМЕ

Недостаточная компенсация углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом (СД) I типа является наиболее значимым фактором риска перинатальной смертности, акушерских и гинекологических осложнений, прогрессирования сосудистых осложнений заболевания. В связи с этим женщины с СД I типа нуждаются в тщательном планировании беременности с использованием современных гормональных средств контрацепции. В статье приводятся данные о преимуществах использования с этой целью комбинированных пероральных контрацептивов, а также гормональных рилизинг-систем («Нова-Ринг», «Евра», «Мирена»). Анализируются метаболические эффекты указанных лекарственных средств и безопасность их использования у беременных с СД I типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, контрацепция, женщины.

ABSTRACT

Insufficient compensation of carbohydrate metabolism in pregnant women with diabetes mellitus type I is the most important risk factor of perinatal mortality, obstetric, gynecological and vascular complication of disease. Therefore, women with diabetes mellitus type I require in careful pregnancy planning with using modern hormonal contraceptives. The article presents the data on advantages of using combined peroral contraceptives and hormonal releasing system (NovaRing, Evra, Mirena). Metabolic effects of these agents and their safety in pregnant women with diabetes mellitus type I are discussed.

Key words: diabetes mellitus type I, contraception, women.

О.Р.Григорян, Е.Н.Андреева

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Андреева Елена Николаевна, *д. м. н., руководитель отделения эндокринной гинекологии и маммологии Эндокринологического научного центра РАМН, Москва*

Адрес: *117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11*

Значимость планирования беременности у женщин с сахарным диабетом (СД) I типа

В настоящее время основным и наиболее значимым фактором, определяющим перинатальную смертность, частоту акушерских и гинекологических осложнений, а также скорость прогрессирования сосудистых осложнений у беременных с СД, является степень компенсации углеводного обмена с первых дней беременности. Проспективное кооперированное исследование DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) показало, что беременность у женщин с СД I типа значительно повышает риск развития и прогрессирования микрососудистых осложнений основного заболевания (таких как ретинопатия, нефропатия). Однако вышеуказанное происходит лишь при условии, что уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}; показатель, отражающий степень компенсации углеводного обмена за последние три месяца) в периконцепционном периоде (4–6 нед до зачатия и восемь недель после гестации) был выше 8% [1].

В структуре причин перинатальной смертности у детей, рожденных от матерей с СД, первое место занимают врожденные пороки развития, частота которых составляет 6–12% (включая 1% риска пороков развития нервной трубки), тогда как у детей, рожденных от здоровых женщин, она не превышает 3% [2, 3].

Как правило, у плодов женщин с декомпенсацией СД большинство пороков развития формируется до седьмой недели беременности. Поэтому при планировании беременности у женщин с СД необходима тщательная подготовка, включающая идеальную компенсацию углеводного обмена не позднее, чем за 3–6 мес до предполагаемого зачатия. В исследовании DCCT частота врожденных пороков развития у плодов женщин с СД, достигших хорошей компенсации углеводного обмена до зачатия, оказалась такой же, как у плодов женщин без СД [4]. Кроме того, с целью снижения риска пороков развития нервной трубки женщинам с СД не-

обходим дополнительный прием фолиевой кислоты за четыре недели до зачатия и в течение восьми недель после него [2].

В связи с вышеперечисленным женщины с СД нуждаются в тщательном планировании беременности с использованием современных, высокоэффективных методов контрацепции, к которым в настоящее время относятся гормональные, внутриматочные методы и добровольная хирургическая стерилизация. Однако среди женщин с СД наиболее популярны малоэффективные барьерные и естественные методы контрацепции (64%), в то время как гормональные контрацептивы используют лишь 10% женщин с СД (в основном короткими курсами с лечебной целью). Это приводит к тому, что 60% беременностей у данной категории больных оказываются незапланированными; из них 48% заканчиваются медицинским абортом, который у каждой второй женщины вызывает декомпенсацию СД, у 56% осложняются кровотечением и у 17% – воспалением матки и придатков [5].

Комбинированные пероральные контрацептивы

Комбинированные пероральные контрацептивы (КПК) характеризуются высокой контрацептивной надежностью, хорошей переносимостью, доступностью и простотой применения, обратимостью действия (у большинства женщин фертильность восстанавливается в течение 1–12 мес после прекращения приема). Они обеспечивают адекватный контроль менструального цикла и ряд других лечебных и профилактических эффектов. К недостаткам применения КПК относятся необходимость мотивации женщины и самодисциплины, а также ограничения к применению, обусловленные состоянием здоровья.

По данным зарубежных эпидемиологических исследований, женщины с СД используют КПК реже, чем женщины без СД. Так, по данным [6], КПК используют 57% женщин с нормальным углеводным обменом и всего лишь 33% женщин с СД I типа.

Многими исследованиями было доказано, что КПК у женщин с СД не ускоряют развитие ретинопатии и не влияют на артериальное давление (АД), а также на содержание HbA_{1c} [7, 7а]. КПК не влияют и на прогрессирование нефропатии и макроангиопатических осложнений у женщин с СД I типа [7, 8].

Согласно рекомендациям ВОЗ (2000), КПК абсолютно противопоказаны при АД ⩾ 160/100 мм рт. ст., а у женщин с СД без выраженных макрососудистых осложнений и некурящих преимущества применения КПК превалируют над их риском [9].

По данным зарубежных исследователей, при использовании высокодозированных КПК (с содержанием этинилэстрадиола > 35 мкг) или КПК, содержащих прогестагены с андрогенным эффектом, обычно снижается толерантность к глюкозе и увеличивается инсулинорезистентность. Низкодозированные КПК (с содержанием этинилэстрадиола ⩽ 35 мкг) в большинстве случаев не нарушают толерантность к глюкозе, хотя и эти препараты могут незначительно повышать инсулинорезистентность [10]. В нескольких исследованиях было показано, что эстрогены, входящие в состав КПК, приводят к развитию инсулинорезистентности, причем этот эффект является дозозависимым. Прогестагены 3-го поколения снижают клиренс инсулина, а прогестагены 2-го поколения (левоноргестрел) усиливают вторую фазу секреции инсулина в среднем на 60–90% [11, 12].

Влияние КПК на липидный обмен зависит как от дозы эстрогена, так и от андрогенной активности прогестагена, входящих в состав КПК. Эстрогенный компонент способствует повышению уровня триглицеридов и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также снижению уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Прогестагены, имеющие высокую андрогенную активность (норгестрел, левоноргестрел), повышают уровень ЛПНП и уменьшают уровень ЛПВП. Прогестагены 3-го поколения (гестоден, норгестимат, дезогестрел) повышают уровень ЛПВП и несколько снижают уровень ЛПНП. При этом увеличение индекса атерогенности (отношение ЛПНП/ЛПВП) является прогностически неблагоприятным и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Таким образом, прогестагены с высокой андрогенной активностью нивелируют благоприятное действие эстрогенов на индекс атерогенности, но при использовании КПК, содержащих прогестагены 3-го поколения, этот положительный эффект эстрогенов сохраняется. При этом КПК безопасны для женщин с умеренной дислипидемией, но при условии, что уровень липопротеидов будет тщательно контролироваться во время приема КПК. Так, при уровне

ЛПНП ⩾ 4,14 ммоль/л, уровне ЛПВП < 0,91 ммоль/л и уровне триглицеридов > 2,82 ммоль/л прием КПК должен быть отложен до тех пор, пока липидный профиль не будет тщательно скорректирован (Рекомендации American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000) [14].

По данным отечественных исследователей, КПК, содержащие 20 мкг этинилэстрадиола в сочетании с прогестагенами 3-го поколения, не влияют на липидный спектр у женщин репродуктивного возраста с СД I типа, а КПК, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола, даже повышают уровень ЛПВП в сыворотке [15]. По данным [16], у женщин перименопаузального возраста с СД большинство низкодозированных КПК (например, фемоден или марвелон) оказывают благоприятное воздействие на липидный спектр, уменьшая уровень общего холестерина и его атерогенных фракций и/или увеличивая уровень ЛПВП. Однако использование низкодозированного КПК новинета у женщин с СД I типа в период перименопаузы вызвало достоверное ухудшение липидного спектра уже в течение первого года контрацепции с последующей стабилизацией липидного спектра через 12 мес на несколько более высоком уровне, чем исходный. Дополнительный анализ динамики липидного спектра у женщин с различной компенсацией СД показал, что именно неудовлетворительная компенсация СД (а не сами КПК) в первую очередь обусловливает повышение уровня атерогенных фракций липидов.

Отмечено, что прием современных низкодозированных КПК женщинами с хорошо компенсированным СД I типа в течение 12 мес не ассоциировался с повышением атерогенности плазмы. Использование КПК, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена, привело к достоверному снижению уровня ЛПНП и повышению уровня аполипопротеина А и триглицеридов, в то время как концентрация общего холестерина и ЛПВП не изменялась [17].

Необходимо помнить, что КПК (даже низкодозированные) увеличивают тромбогенность крови, повышая уровень протромбина, факторов VII, VIII, X и фибриногена и снижая уровень фактора V, и оказывают неоднозначное действие на систему фибринолиза [18].

По данным отечественных исследователей, применение КПК, содержащих 20 или 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела, у женщин репродуктивного возраста с СД I типа значимо не влияет на показатели гуморального звена гемостаза (время свертывания, каолиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, содержание факторов VII и VIII и др.) и фибринолиза (спонтанный эуглобулиновый лизис, хагеманзависимый фибринолиз). Однако отмечается достоверное повышение внутрисосудистой активности тромбоцитов, более выраженное при приеме КПК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола [15].

По данным [19], прием КПК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена, женщинами с СД I типа в течение года сопровождался повышением прокоагулянтной активности, которая компенсировалась увеличением фибринолитического потенциала.

Гормональные рилизинг-системы

Перспективной группой контрацептивных средств для женщин с СД являются гормональные рилизинг-системы, преимуществами которых являются выделение низких доз гормонов по биологическому градиенту, точность дозирования, а также отсутствие первичного прохождения гормонов через желудочно-кишечный тракт, отсутствие суточных колебаний уровня гормонов и необходимости ежедневного самоконтроля. К этой группе контрацептивов относятся вагинальные, трансдермальные и внутриматочные рилизинг-системы [20].

Вагинальная рилизинг-система «Нова Ринг» (Organon, Нидерланды) представляет собой прозрачное кольцо диаметром 54 мм и толщиной в сечении 4 мм, из которого во влагалище ежедневно выделяется 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела (активный метаболит дезогестрела). Кольцо вводится во влагалище самой женщиной без помощи врача или медицинской сестры и используется в течение 21 дня, после чего делается недельный перерыв.

По данным зарубежных исследований, у здоровых женщин применение «Нова Ринга» сопровождается минимальным влиянием на углеводный и липидный обмен и на гемостаз, аналогичным таковому при использовании микродозированных КПК (т.е. КПК с содержанием этинилэстрадиола ⩽ 15 мкг) [4, 21, 22]. По нашим результатам, на фоне применения «Нова Ринга» у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с СД I типа не происходит значимых изменений содержания HbA_{1c}, среднесуточной потребности в инсулине и неблагоприятных изменений липидного спектра и парамет-

ров гемостаза. По сведениям других отечественных исследований, на фоне применения вагинальных колец, содержащих половые стероиды, не наблюдается каких-либо патологических изменений во влагалище [20].

Трансдермальная рилизинг-система «Евра» (Janssen-Cilag, Бельгия) представляет собой тонкий пластырь, площадь контакта которого с кожей составляет 20 см^2. За 24 ч пластырь выделяет в кровь 150 мкг норэлгестромина (активный метаболит норгестимата) и 20 мкг этинилэстрадиола. Пластырь используют в течение недели; за один менструальный цикл меняют три пластыря, после чего делают недельный перерыв. В одном из зарубежных исследований при применении «Евры» у здоровых женщин уровень общего холестерина и триглицеридов повышался значительнее, чем при применении КПК [23]. Однако мета-анализ трех клинических исследований (3300 женщин) не выявил достоверных изменений среднего уровня общего холестерина и триглицеридов в сравнении с исходными значениями на фоне использования «Евры» [24]. У женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с СД I типа на фоне применения «Евры» не было выявлено значимых изменений содержания HbA_{1c}, среднесуточной потребности в инсулине, параметров гемостаза и липидного спектра, за исключением незначительного увеличения уровня ЛПНП в группе женщин перименопаузального возраста через 12 мес контрацепции.

Внутриматочная рилизинг-система «Мирена» (Shering AG, Германия) представляет собой Т-образное пластиковое устройство с резервуаром, из которого выделяется левоноргестрел непосредственно в полость матки со скоростью 20 мкг/сут. «Мирена» сохраняет эффективность в течение 5 лет, а по контрацептивной надежности сравнима с хирургической стерилизацией, но, в отличие от последней, действие «Мирены» полностью обратимо. В течение первого года после удаления «Мирены» фертильность восстанавливается у 79% женщин; а среднее время от удаления «Мирены» до зачатия составляет 4 мес (для медьсодержащих внутриматочных средств (ВМС) – 3 мес).

«Мирена» сочетает положительные свойства гормональных контрацептивов и ВМС, нивелируя их отрицательные эффекты. На фоне ее использования снижается вероятность развития воспалительных заболеваний органов малого таза, что связано с защитным действием цервикальной слизи повышенной вязкости, препятствующей проникновению в полость матки патогенных микроорганизмов, а также с развитием атрофических процессов в эндометрии, приводящих к снижению инвазивности для инфекции. На фоне применения «Мирены» внематочная беременность маловероятна: 0,02 на 100 женщин-лет, что намного ниже, чем у пациенток, использующих медьсодержащие (0,09) и инертные (0,25) ВМС, и в 2 раза ниже, чем среди женского населения в целом.

Самыми частыми осложнениями применения ВМС у женщин с СД являются нарушения менструального цикла, такие как гиперполименорея и дисменорея, которые нередко и являются причиной отказа от ВМС. По данным ретроспективного исследования Lahteenmaki с соавт. (1997), на фоне применения рилизинг-систем с левоноргестрелом у здоровых женщин менструальные кровопотери уменьшаются через 3 мес на 62—75%; а у пациенток с меноррагией – на 86%. Кроме того, использование рилизинг-систем с левоноргестрелом позволило избежать планируемой гистерэктомии у 80% женщин с меноррагиями, а резекции эндометрия – у 64% пациенток [25].

В перименопаузе на фоне использования рилизинг-систем с левоноргестрелом происходит торможение пролиферативных процессов в эндометрии, развитие в нем атрофических изменений, а также подавление митотической активности клеток. При этом концентрация эстрогенов в плазме не изменяется и, следовательно, не повышается риск остеопороза. В случае появления климактерических симптомов в перименопаузе на фоне использования «Мирены» пациенткам с СД можно дополнительно назначать монотерапию эстрогенами с различными путями введения с учетом того, что «Мирена» будет играть роль гестагенного компонента в гормональной заместительной терапии и предотвращать гиперплазию эндометрия у женщин с интактной маткой.

Необходимо отметить, что концентрация левоноргестрела в крови при использовании рилизинг-систем с левоноргестрелом намного ниже, чем при применении любого другого гестагенного метода контрацепции, поэтому некоторые системные эффекты, в том числе и неблагоприятное воздействие на липидный спектр, выражены незначительно [25].

В исследованиях отечественных авторов при использовании «Мирены» у женщин репродуктивного возраста с СД I типа в течение первого года не отмечалось достоверного повышения суточной дозы инсулина и содержания HbA_{1c} [26, 27]. Анализ динамики показателей липидного спектра показал, что наиболее выраженные изменения наблюдаются в группе женщин с исходным уровнем общего холестерина 5,2—6,47 ммоль/л. В этой группе уровень общего холестерина и: ЛПВП снижался, начиная с 6-го месяца контрацепции, а уровень ЛПНП повышался к 12-му месяцу. При этом коэффициент атерогенности увеличивался к 12-му месяцу контрацепции. Несмотря на достоверные изменения липидного спектра, все показатели за период наблюдения находились в пределах норм [28].

По данным ЭНЦ РАМН, использование «Мирены« у женщин с СД в позднем репродуктивном периоде и в перименопаузе не влияет на содержание HbA_{1c}, среднесуточную потребность в инсулине и параметры гемостаза. Неблагоприятные изменения липидного спектра в виде повышения уровня триглицеридов и снижения уровня ЛПВП отмечались лишь в подгруппах женщин с исходным уровнем общего холестерина > 5,2 ммоль/л. Кроме того, у женщин перименопаузального возраста повышался уровень общего холестерина.

В рекомендациях ВОЗ говорится, что рилизинг-системы с левоноргестрелом могут незначительно влиять на углеводный и жировой обмен, но преимущества их использования у женщин с СД превалируют над возможным риском [6]. При этом увеличение атерогенных фракций липидов и тромбогенного потенциала крови в виде повышения уровня фактора VII, внутрисосудистой активации тромбоцитов и снижения активности антитромбина коррелирует прежде всего с повышенным содержанием HbA_{1c}, а не с типом и дозой половых стероидов, входящих в состав гормонального контрацептива. В то же время неудовлетворительная компенсация углеводного обмена и/или наличие гиперлипидемии при пероральном приеме КВК могут являться фактором риска венозных тромбозов, что требует гемостазиологического скрининга 1 раз в 3 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. DCCT Research Group. Effects of pregnancy on microvascular complications in the Diabetic Control and Complications Trial. Diabet Care 2000; 23: 1084–100.
2. Григорян О.Р., Гродницкая Е.Э. Фолацин (фолиевая кислота) в профилактике врожденных пороков развития у потомства женщин с сахарным диабетом. Акушерство и гинекология 2005; 5: 47–9.
3. Эндокринология. Под ред. Н.Лавина. М., 1999; 845–55.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1343–53.
5. Межевитинова Е.А. Гормональная контрацепция у женщин, страдающих сахарным диабетом. Consilium medicum 2004; 6(9): 689–98.
6. Kimmerle R., Schmitt G., Berger M. Contraception in patients with type I diabetes: a survey of 808 women of reproductive age. Geburtshilfe Frauenheilkd 1994; 54(12): 691–6.
7. Carg S.K., Chase H.P., Marshall G., et al. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin – dependent diabetes mellitus. JAMA 1994; 271(1): 102–9.

7a. Klein B.E.K., Moss S.E., Klein R. Oral contraceptives in women with diabetes. Diabetes Care 1990; 13: 895–8.

8. Mestman J.H., Schmidt-Sarosi C. Diabetes mellitus and fertility control: contraception management issues. Am J ObstetGynecol 1994; 171: 400–5.
9. Family and Reproductive Health Programme. Improving Access to Quality Care in Family Planning: Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2000.
10. Krauss R.M., Burkman R.T. The metabolic impact of oral contraceptives.
11. Godsland I.F., Walton C., Felton C., et al. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74(1): 64–70.
12. Kojima T., Lindheim S.R., Duffy D.M., et al. A. Insulin sensitivity is decreased in normal women by doses of ethinyl estradiol used in oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1993; 169(6): 1540–4.
13. Seibert C., Barbouche E., Fagan J., et al. Prescribing oral contraceptives for women older than 35 years of age. Ann Intern Med 2003; 138(1): 54–64.
14. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical condition. American College of Obstetricians and Gynecologists Bulletin 2000; 18: 1071–84.
15. Никитин С.В. Гормональная контрацепция у планирующих беременность женщин с сахарным диабетом I типа. Проблемы репродукции 2002; 5: 63.
16. Григорян О.Р. Гормональная заместительная терапия и контрацепция у женщин, больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в период перименопаузы. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 2004; 18.
17. Petersen K.R., Skouby S.O., Vedel P., et al. Hormonal contraception in women with IDDM. Influence on glycometabolic control and lipoprotein metabolism. Diabetes Care 1995; 18(6): 800–6.
18. Vandenbroucke J.P., et al. Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. N Engl J Med 2001; 344(20): 1527–35.
19. Petersen K.R., Skouby S.O., Jespersen J. Balance of coagulation activity with fibrinolysis during use of oral contraceptives in women with insulin – dependent diabetes mellitus. Int J Fertil Menopausal Stud 1995; 40 (Suppl2): 105–11.
20. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Новые технологии в контрацепции: гормональные рилизинг-системы. Гинекология 2005; 7(1): 41–4.
21. Magnusdottir E.M., et al. The contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and hemostasis: a comparative study. Contraception 2004; 69(6): 461–7.
22. Tuppurainen M., Klimscheffskij R., Venhola M., et al. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing®) and lipid metabolism: a comparative study. Contraception 2004; 69(5): 389–94.
23. Audet M.-C., Moreau M., Koltun W., et al. For the ORTHO EVRA/EVRA004 Study Group. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. JAMA 2001; 285: 2347–54.
24. Sibai B., Odlind V., Meador M., et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). Fertil Steril 2002; 77(Suppl 2): S19–S26.
25. Внутриматочная контрацепция. Под ред. В.Н. Прилепской. М., 2000; 141–7, 153–77.
26. Абакарова П.Р. Возможности применения внутриматочной гормональной системы «Мирена» у больных сахарным диабетом. Гинекология 2001; 3(5).
27. Rogovskaya S., Rivera R., Grimes D.A., et al. Effect of a levonorgestrel intrauterine system on women with type 1 diabetes: a randomized trial. Obstet Gynecol 2005; 105(4): 811–5.
28. Абакарова П.Р., Бурлев В.А. Внутриматочная гормональная система «Мирена». Влияние на липидный спектр крови у женщин, страдающих инсулинозависимым сахарным диабетом. Гинекология 2002; 4(5).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

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

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

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

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

Все страницы должны быть пронумерованы.

7. К статье может прилагаться иллюстрированный материал в виде фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков, таблиц в распечатанном виде. Ссылка в тексте статьи на все рисунки и таблицы обязательна. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и быть обработаны статистически. Количество таблиц и рисунков должно быть не более 5. Таблицы должны содержать сжатые необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером и названием. Название таблиц должно располагаться над ними, рисунков – под ними. При предоставлении иллюстраций в электронном виде диаграммы и графики должны быть в редакторах Word и Excel, рисунки и фотографии могут быть представлены в электронном виде, записанные в программе Adobe Photoshop (расширение файла .tif и с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм)), либо на бумаге с максимально четким изображением. На обороте рисунка ставятся его номер, фамилия автора и название статьи. На отдельном листе предоставляется список подписей к рисункам.

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

9. К статье прилагается список литературы в порядке цитирования автором (не по алфавиту) напечатанный на отдельном листе через 2,0 интервала. В списке литературы указываются: при цитируемости книги – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания. Ссылка на конкретные страницы; при цитировании статьи в журнале – фамилии и инициалы авторов (если авторов 4 и более, то указывают первых трех авторов и ставят «и др.» в русских статьях или «et al.» – в английских), полное название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (первая и последняя). В статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

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

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

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

Статьи следует направлять по адресу:
127473 Москва, а/я 82
или привозить в редакцию по адресу:
г. Москва, ул. Достоевского, д. 31-33, 7 этаж
Телефон: 8 (499) 972-9612
e-mail: redakciya@gzrf.ru