

Геддеон Рихтер

В СНГ

Научно-информационный
медицинский журнал

№ 4 (8) 2001



100 лет
на службе здоровья



ГЕДЕОН РИХТЕР АО
Создано в 1901 году

Терапия артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальном периоде

**В статье ассистента
кафедры терапии
медицинского факультета
Санкт-Петербургского
государственного
университета
В.А. Воловниковой
и д.м.н., заведующего
кафедрой, профессора
А.Н. Шишкина
приведены результаты
исследования
эффективности применения
ДИРОТОНа® (лизиноприла)
у женщин с мягкой и
умеренной АГ,
находящихся
в перименопаузальном
периоде.**

У женщин частота артериальной гипертензии (АГ) в возрасте от 35 до 64 лет возрастает с 31,1 до 36,2% [39] и после 50 лет встречается значительно чаще, чем у мужчин [2]. По данным эпидемиологических исследований, половину общей популяции пациентов-гипертоников составляют женщины в постменопаузальном периоде [36]. В проводимых проспективных наблюдениях, в частности в *Nurses Health Study*, подчеркивается, что повышенный уровень артериального давления (АД) является важным и независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта у женщин среднего возраста. В последние годы появились исследования, выявившие половые различия показателей гемодинамики у больных АГ, различную частоту ИБС и других сопутствующих заболеваний.

В настоящее время существует концепция «вазоактивности половых гормонов», базирующаяся на выявленном неодинаковом риске развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин и мужчин [2]. Подтверждено, что женские половые гормоны — эстрогены (Э) и прогестерон — оказывают мультифакторное влияние на механизмы, контролируемые АД. Эстрогены участвуют в эндотелийзависимых [20] и эндотелийнезависимых [6] механизмах вазодилатации, влияют на симпатическую нервную систему [28], обладают антиатерогенными свойствами [25], оказывают антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов, подавляют секрецию коллагена гладкомышечными клетками сосудов, уменьшают инсулинорезистентность. В свою очередь, прогестерон оказывает действие,

подобное антагонистам кальциевых каналов [4], а также обладает антиминералкортикоидным эффектом на уровне собирательных протоков почек [23].

Наступление менопаузы независимо от возраста является мощным фактором риска развития АГ [30, 34]. Перименопаузой считают период от появления первых климактерических симптомов (изменение менструального цикла, симптомы эстрогендефицитного состояния) до года после последней менструации. Изменения гормонального фона в перименопаузальном периоде могут способствовать развитию АГ и определять особенности ее патогенеза у женщин в возрасте старше 45 лет, а также, независимо от уровня АД, обуславливать развитие концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [32], способствовать изменениям липидного профиля в атерогенную сторону [5], перераспределению подкожно-жировой клетчатки по андройдному типу и развитию инсулинорезистентности [36]. Учитывая вышесказанное, в соответствии с рекомендациями по лечению АГ Международного общества по вопросам АГ [35] и ВОЗ [40], любую женщину, находящуюся в перименопаузальном и постменопаузальном периоде, с формирующейся или с уже сформировавшейся АГ можно отнести к группе повышенного риска развития ССЗ, что требует проведения как немедикаментозных мероприятий, так и более раннего назначения лекарственных препаратов.

Выбор гипотензивной терапии в перименопаузальном периоде должен быть обусловлен суммарным риском развития ССЗ и теми особенностями, которые присущи женскому организму в этом периоде. Следует отдавать предпочтение тем группам препаратов, которые не нарушают метаболизм и могут предотвратить изменения со стороны органов-мишеней. В сравнительном многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании MADAM [13] отдается предпочтение ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с учетом хорошей переносимости препаратов этой группы, их более выраженного влияния гипертрофии левого желудочка по сравнению с другими классами гипотензивных препаратов, положительного влияния на инсулинорезистентность [11], отсутствия отрицательных эффектов на процессы метаболизма [15], их положительного влияния на показатели качества жизни пациентов [24]. Проведенные исследования показали, что ингибиторы АПФ, и лизиноприл в частности, не оказывают отрицательного влияния на функцию остеобластов и активность ферментов, участвующих в костеобразовании, что немаловажно для женщин в перименопаузальном периоде [29].

Структура исследования

Цель исследования

Целью исследования являлось изучение эффективности применения ДИРОТОНа® (лизиноприла) у женщин с мягкой и умеренной АГ, находящихся в перименопаузальном периоде.

Задачи исследования

- Определение переносимости препарата.
- Определение особенностей суточного ритма АД на фоне применения ДИРОТОНа®.
- Определение динамики изменения со стороны органов-мишеней на фоне применения ДИРОТОНа®.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 30 женщин (средний возраст — $51,09 \pm 6,87$ года, длительность постменопаузального периода — $2,82 \pm 1,63$ года, индекс массы тела — $28,77 \pm 4,39$ кг/м²), страдающих мягкой (диастолическое АД 90–99 мм рт.ст.) и умеренной (диастолическое АД 100–109 мм рт.ст.) АГ. На момент начала обследования пациентки не получали гипотензивную и заместительную гормональную терапию эстроген-гестагенными препаратами (или эти виды терапии были отменены за 4 недели до обследования). В исследование не включали женщин, имевших застойную сердечную недостаточность, ИБС, предшествующие острые нарушения мозгового кровообращения, клапанные пороки сердца, вторичные причины АГ и тяжелые сопутствующие заболевания.

Длительность наблюдения составила 12 недель. Начальная доза ДИРОТОНа® составляла 10–20 мг/сут (однократный утренний прием) в зависимости от исходного уровня АД. При подборе оптимальной терапевтической дозы ориентировались на самочувствие пациентов и динамику АД. Эффективность терапии оценивали с интервалами в 1, 4, 8 и 12 недель по уровню АД в соответствии со следующими критериями: отличная — при снижении диастолического АД (ДАД) ниже 85 мм рт.ст.; хорошая — при снижении ДАД на 10 мм рт.ст. и более по сравнению с исходным; удовлетворительная — при снижении ДАД на 5–10 мм рт.ст. по сравнению с исходным; неудовлетворительная — при снижении ДАД менее чем на 5 мм рт.ст. При недостаточной эффективности препарата (если АД не снижалось до 140/90 мм рт.ст. и ниже) после 1 месяца монотерапии дозу ДИРОТОНа® постепенно увеличивали до 20–40 мг/сут. После 1 месяца приема максимальной дозы препарата при отсутствии достаточного гипотензивного эффекта дополнительно назначали гидрохлортиазид в суточной дозе 12,5–25 мг утром. Антигипертензивное действие ДИРОТОНа® оценивали в утренние часы до приема очередной дозы, но не более чем через 26 часов после последнего приема препарата. Специальные исследования проводили до начала терапии ДИРОТОНом® и на 12-й неделе лечения.

Амбулаторное мониторирование АД осуществляли в свободном двигательном режиме. Регистрацию АД проводили на «нерабочей» руке при отсутствии асимметрии АД. При асимметрии АД более 5 мм рт.ст. исследование проводили на руке с более высокими показателями. Измерения АД осуществляли в течение 24 часов каждые 15 минут с 6.00 до 22.00

и каждые 30 минут с 22.00 до 6.00. Дневные и ночные периоды определяли в соответствии с дневниками пациентов.

По данным мониторинга рассчитывали усредненные показатели систолического АД (САД) и ДАД в дневные и ночные часы (САД_д, САД_н, ДАД_д, ДАД_н), среднего АД, пульсового АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС). Вариабельность АД оценивали по стандартному отклонению варьирующей величины. Для оценки суточных изменений АД рассчитывали степень ночного снижения АД, равную процентному отношению разницы среднедневного и средненочного уровня АД к среднедневному. В качестве показателей нагрузки давлением оценивали индекс времени гипертензии — процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за отдельные временные периоды (в норме составляет 10–25%), индекс площади (ИП) — площадь фигуры, ограниченной кривой повышенного АД и линией нормального АД.

Эхокардиографическое исследование выполнено у 20 пациенток.

Результаты и обсуждение

На фоне терапии ДИРОТОНом® антигипертензивный эффект был отмечен у 28 (93,3%) женщин: у 14 АД нормализовалось, у 5 ДАД снизилось более чем на 10% от исходного уровня, у 9 — эффективность препарата была удовлетворительной. Недостаточную эффективность терапии наблюдали в 6,7% случаев (2 человека).

По нашим данным, эффективность монотерапии ДИРОТОНом® зависела от длительности АГ и индекса массы тела (ИМТ). Так, в группе с низкой эффективностью монотерапии преобладали женщины с более длительным анамнезом АГ, и выраженным ожирением.

Монотерапию ДИРОТОНом® в течение 12 недель получали 19 (63,3%) женщин. Достоверное снижение АД при каузальных измерениях АД наблюдали уже на 4-й неделе терапии. На фоне монотерапии ДИРОТОНом® САД снизилось со $162,80 \pm 8,51$ до $128,88 \pm 7,07$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), ДАД снизилось с $98,41 \pm 5,37$ до $82,25 \pm 9,76$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Средняя эффективная доза ДИРОТОНа® составила 15,5 мг (у 3 человек — 40 мг, у 4 — 20 мг, у 7 — 10 мг и у 5 человек — 5 мг/сут).

Антигипертензивное действие препарата определяли и при суточном мониторинге АД (СМАД) (таблица). На фоне терапии ДИРОТОНом® отмечено достоверное снижение среднесуточных показателей САД/ДАД (со $143,51 \pm 7,75/88,52 \pm 4,47$ до $123,67 \pm 8,85/74,76 \pm 8,28$ мм рт.ст., $p < 0,01$). Отмечено снижение показателей нагрузки давлением, что является немаловажным для женщин в перименопаузальном периоде, принимая во внимание подтвержденную прогностическую значимость этих показателей в отношении

поражения органов-мишеней, включая ГЛЖ. Индекс времени гипертензии для САД снизился на 47,05%, а для ДАД — на 37,89% ($p < 0,01$). ДИРОТОН® оказывал равномерное антигипертензивное действие в течение суток.

При оценке суточного индекса (СИ) САД и ДАД до лечения и на 12-й неделе монотерапии ДИРОТОНом® в целом по группе не выявлено достоверных различий, однако при анализе динамики СИ на фоне терапии в зависимости от выраженности исходного перепада «день — ночь» оказалось, что на фоне лечения ДИРОТОНом® у пациенток с недостаточным снижением АД в ночные часы и ночной гипертензией отмечено желательное в данных группах увеличение перепада «день — ночь». При этом в лучшую сторону изменились показатели СИ как для САД (с 7,03 до 16,91% для «non-dippers», $p < 0,0015$ и с 7,80 до 10,40% для «night-peakers», $p < 0,001$), так и для ДАД (с 5,27 до 20,52% для «non-dippers», $p < 0,03$). В группах пациенток с нормальной степенью ночного снижения АД показатели СИ не изменились, а у пациенток с СИ > 20% установлено сохранение чрезмерного перепада «день — ночь» независимо от исходного уровня АД.

Комбинированную терапию (ДИРОТОН® 40 мг/сут и гидрохлортиазид 12,5 или 25 мг/сут) получали 11 (36,7%) женщин, у которых эффект монотерапии был недостаточным. В данной группе пациенток у всех удалось достичь отчетливого антигипертензивного эффекта — клиническое АД снизилось до $132,76 \pm 7,03/87,23 \pm 4,86$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). У 8 (72,7%) пациенток АД нормализовалось, у 3 — ДАД снизилось более чем на 10 мм рт.ст. У 4 пациенток через 1–2,5 недели комбинированной терапии отмечен выраженный гипотензивный эффект с развитием симптоматической гипотензии, что потребовало снижения дозы ДИРОТОНа® до 20 мг/сут. Данные дозы ДИРОТОНа® и гидрохлортиазид оказались эффективными, что подтверждено результатами СМАД.

ТАБЛИЦА

Показатели суточного мониторинга АД (СМАД) до начала лечения и на 12-й неделе монотерапии ДИРОТОНом® (M±m, n = 19)

Параметры		До начала лечения	12-я неделя лечения
Среднесуточное 24-часовое АД, мм рт.ст.	Систолическое	145,51±7,75	123,67±8,85*
	Диастолическое	88,52±4,47	74,76±8,28*
Среднедневное АД, мм рт.ст.	Систолическое	149,22±9,40	129,78±8,21*
	Диастолическое	93,57±5,75	79,67±8,14*
Средненочное АД, мм рт.ст.	Систолическое	132,67±9,87	111,44±11,60*
	Диастолическое	79,92±7,14	64,35±10,70*
Степень ночного снижения АД, %	Систолического	13,46±5,81	14,05±3,29
	Диастолического	16,27±5,76	12,00±2,49
Среднесуточная ЧСС, уд/мин		76,70±9,75	73,65±8,83
Дневная ЧСС, уд/мин		79,98±9,49	79,85±8,35
Ночная ЧСС, уд/мин		68,61±7,71	66,44±8,19

* — различия достоверны ($p < 0,01$)



Переносимость ДИРОТОНа® как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии была хорошей. У большинства женщин на фоне лечения улучшалось самочувствие: уменьшились головные боли, повысилась толерантность к физическим нагрузкам, улучшилось настроение, что свидетельствует об улучшении качества жизни пациенток.

При оценке эхокардиографических показателей (толщины задней стенки конечного диастолического размера, толщины межжелудочковой перегородки и массы миокарда ЛЖ) у обследуемых пациенток в 87,8% случаев имелись эхокардиографические признаки ГЛЖ.

ДИРОТОН® как в виде монотерапии, так и в комбинации с гидрохлортиазидом не вызывал значимых изменений со стороны показателей концентрации глюкозы, электролитов и не оказывал негативного воздействия на липидный спектр, что особенно важно для женщин в перименопаузальном периоде.

Результаты исследования показали, что монотерапия ДИРОТОНом® была эффективна у 2/3 женщин в перименопаузальном периоде с мягкой и умеренной гипертензией. Эти данные согласуются с результатами многоцентровых исследований, показавших, что при мягкой и умеренной АГ ингибиторы АПФ способны нормализовать АД в 50–70% случаев [14].

Имеются данные о взаимосвязи между недостаточным снижением АД во время сна и поражением органов-мишеней, в частности с риском развития ГЛЖ [31]. Также имеются данные о гипоперфузионных осложнениях со стороны сердца и головного мозга при чрезмерном снижении АД в ночные часы. Проведенное нами исследование продемонстрировало нормализующее влияние ДИРОТОНа® (лизиноприла) на двухфазный ритм АД [27]. Подтверждено отсутствие отрицательного эффекта лизиноприла на циркадные ритмы АД.

ДИРОТОН® не оказывал влияния на ЧСС. По данным литературы, гемодинамические эффекты ингибиторов АПФ состоят в снижении общего периферического сосудистого сопротивления, при этом мало выражены изменения ЧСС, сердечного выброса и давления заклинивания легочных капилляров. Ингибиторы АПФ не изменяют реакции сердечно-сосудистой системы при нагрузке [38].

Одной из особенностей патогенеза АГ в перименопаузальном периоде является нарушение обмена натрия, что объясняется изменением соотношения концентраций прогестерона и альдостерона [1]. Нарушение канальцевой реабсорбции натрия лежит в основе развития гипертензии [16]. Эти обстоятельства предполагают возможность использования в этой группе пациентов препаратов, обладающих натрийуретическим эффектом, и объясняют полученную нами высокую эффективность комбинированной терапии ингибитором АПФ и диуретиком.

Необходимо отметить, что тиазидовые диуретики обладают способностью уменьшать потерю кальция костной тканью, тем самым предотвращая развитие остеопоро-

за и снижая риск возникновения переломов у женщин в постменопаузальном периоде [10]. Однако использование этих препаратов в виде монотерапии нежелательно ввиду их отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен [26]. По мнению отечественных и зарубежных авторов [3, 19], комбинированная терапия ингибитором АПФ и тиазидовым диуретиком является наиболее благоприятной как у женщин в постменопаузальном периоде, так и в других группах пациентов. В пользу комбинированной терапии свидетельствуют и данные, подтверждающие синергическое действие этих препаратов, их способность взаимного нивелирования побочных эффектов друг друга [18]. Имеются данные, подтверждающие возможность использования более низких доз лизиноприла в комбинации с тиазидовыми диуретиками [19]. При сопоставлении эффективности комбинированной терапии каптоприлом, эналаприлом и лизиноприлом в сочетании с диуретиками отмечено, что комбинация с лизиноприлом — является предпочтительнее ввиду более равномерного антигипертензивного действия в течение суток, более высокого коэффициента отношения остаточного гипотензивного эффекта к максимальному [9].

При АГ ГЛЖ является не только специфичным поражением сердца, но и фактором риска развития инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности и внезапной смерти [21]. По литературным данным, в период менопаузы отмечается утолщение стенки левого желудочка независимо от наличия или отсутствия АГ [12]. По данным эхокардиографических и радионуклидных исследований, ингибиторы АПФ, и в частности лизиноприл, в большей степени, чем гипотензивные препараты других классов, способны уменьшать ММЛЖ при его гипертрофии, которая считается независимым фактором риска у больных АГ [17]. Уменьшение массы миокарда расценивают как благоприятное последствие гипотензивной терапии, так как при этом происходит улучшение систолической функции, коронарного кровоснабжения, уменьшается риск развития желудочковых аритмий и сердечной недостаточности [22].

Обобщая результаты проведенного нами исследования, следует отметить, что ДИРОТОН®, применяемый в виде монотерапии в дозе 10–40 мг/сут, является эффективным антигипертензивным препаратом и может успешно применяться при лечении АГ у женщин в перименопаузальном периоде. Препарат характеризуется хорошей переносимостью, низкой частотой побочных эффектов, отсутствием влияния на процессы метаболизма, благоприятно влияет на суточный профиль АД, обладает равномерным антигипертензивным действием на протяжении суток. Препарат также эффективен в виде комбинированной терапии с тиазидовым диуретиком. Возможность применения ДИРОТОНа® один раз в день повышает комплаенс пациенток к терапии и снижает стоимость лечения.

Список литературы может быть предоставлен по запросу читателя