

# Артериальная гипертония: особенности течения и лечения у женщин

✎ М.Г. Глезер

*Кафедра профилактической и неотложной кардиологии  
Факультета послевузовского профессионального образования врачей  
Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова*

В лекции представлены данные о распространенности, причинах, патогенетических особенностях развития артериальной гипертонии у женщин. Рассмотрены современные позиции по применению лекарственных препаратов для коррекции повышенного артериального давления у женщин.

*Ключевые слова:* артериальная гипертония, диуретики, индапамид, Арифон ретард.

В соответствии с данными ВОЗ, две ведущие причины смерти в мире – **ишемическая болезнь сердца** (ИБС) и цереброваскулярные заболевания. Высоким систолическим **артериальным давлением** (АД) обусловлены 45% смертей от ИБС и 51% смертей от инсульта. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространенность **артериальной гипертонии** (АГ) в России у женщин больше, чем у мужчин (42 и 39% соответственно). Две трети пациентов с АГ – женщины. Среди пациентов с высоким АД и среди лиц пожилого возраста, страдающих АГ, также преобладают женщины.

К факторам, способствующим развитию АГ, относят:

- неблагоприятный семейный анамнез;
- низкую массу тела при рождении;
- возраст;
- менопаузу;
- значительное потребление поваренной соли;
- низкое потребление калия, магния и кальция;
- ожирение;
- **сахарный диабет** (СД);

- атерогенные типы дислипидемий;
- высокий уровень С-реактивного белка;
- злоупотребление алкоголем;
- применение контрацептивных препаратов;
- употребление анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов.

## Причины повышения АД

В структуре причин повышения АД на долю эссенциальной гипертонии (гипертонической болезни) приходится 90–95%, а примерно 5–10% – на долю вторичных (симптоматических) гипертензий. Вторичные гипертензии можно разделить на:

- гемодинамические;
  - эндокринные;
  - ренальные (реноваскулярные и ренопаренхиматозные);
  - неврологические;
  - различные (лекарственные – использование контрацептивов, гормонозаместительной терапии, нестероидных противовоспалительных препаратов и т.д.).
- У женщин чаще, чем у мужчин, встречаются АГ, вызванные:
- фибромускулярной дисплазией почечной артерии (женщины/мужчины 3–4/1);

*Контактная информация:* Глезер Мария Генриховна, 287ast@mail.ru

**Таблица 1.** Изменения гормонального статуса в период перименопаузы, обуславливающие изменения сердечно-сосудистой системы

Изменения гормонального статуса	Изменения сердечно-сосудистой системы
Снижение уровня эстрогенов	↑ вазоконстрикции, ↓ NO ↑ эндотелина-1, ↑ тромбксана ↑ входа $Ca^{2+}$ через клеточные мембраны ↑ пролиферации гладкомышечных клеток, нарушение функции эндотелия, усиление и ускорение развития атеросклероза сосудов
Снижение уровня прогестерона	↑ пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов и клеток мезангия ↑ тока $Ca^{2+}$ через клеточные мембраны ↑ тонуса сосудов ↑ реабсорбции натрия, ↓ натрийуреза ↓ эндотелийзависимой вазодилатации
Сохранение высокого уровня тестостерона	↑ пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов и клеток мезангия ↑ тока $Ca^{2+}$ через клеточные мембраны ↑ тонуса сосудов ↑ реабсорбции натрия, ↓ натрийуреза ↓ эндотелийзависимой вазодилатации ↑ активности РААС и САС

Обозначения: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС – симпатoadреналовая система.

- пиелонефритом (в 4–14 раз чаще у девочек и молодых женщин);
- болезнью Такаюсу (женщины/мужчины 8–9/1);
- синдромом Кушинга (женщины/мужчины 5/1);
- феохромоцитомой (женщины/мужчины 2/1);
- синдромом Конна (женщины/мужчины 2/1, хотя это соотношение может изменяться в зависимости от критериев диагностики).

В молодом возрасте у женщин преобладают симптоматические формы АГ, в старшем возрасте – эссенциальная гипертония.

## Распространенность и патофизиологические механизмы АГ у женщин

Следует отметить, что в возрасте 50–60 лет и старше распространенность АГ у женщин начинает превалировать над таковой у мужчин. Этому способствуют изменения гормонального фона: снижение уровня эстрогенов, прогестерона при со-

храненном высоком уровне тестостерона, что приводит к изменению структуры и функции сердечно-сосудистой системы и почек (табл. 1).

Отчасти именно эти изменения формируют некоторые патогенетические и клинические особенности течения АГ у женщин:

- часто АГ носит натрий-объем-зависимый характер;
- часто наблюдается повышение активности тканевой **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**;
- часто отмечается повышение жесткости сосудов;
- часто имеет место изолированная систолическая АГ;
- часто встречаются нарушения циркадного ритма АД (в половине случаев – тип нон-диппер и в 2 раза чаще, чем у мужчин, – тип найт-пикер);
- АГ у женщин часто сочетается с другими факторами риска (ожирение, метаболический синдром, СД) и с другими сопутствующими заболеваниями;
- часто имеется поражение органов-мишеней (**гипертрофия левого желудочка**

(ГЛЖ), диастолическая дисфункция, повышенная жесткость сосудов);

- часто имеет место ортостатическая гипотония (варикозно-расширенные вены, недостаточная симпатическая стимуляция, вегетативная невропатия);
- у женщин в большей степени, чем у мужчин, при АГ страдает качество жизни, что выражается в более частых жалобах на головную боль, головокружения, нарушения ночного сна при дневной сонливости, снижение работоспособности, депрессии, чувство тревоги и беспокойства.

Хотя частота сердечно-сосудистых осложнений у женщин обычно ниже, чем у мужчин, одни и те же уровни АД могут обуславливать у женщин большую частоту осложнений. Так, повышение систолического АД на 15 мм рт. ст. увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений у женщин на 52%, у мужчин — на 34%. В последние годы появляется всё больше данных о том, что риск осложнений у женщин в значительной степени связан не с офисными уровнями АД, а с показателями суточного мониторирования АД, особенно в ночные часы. В связи с этим проведение суточного мониторирования АД имеет для женщин особое значение в контроле адекватности проводимой терапии.

### Лечение АГ у женщин

При лечении АГ у женщин большое значение придают немедикаментозным методам, таким как правильное питание, физические нагрузки, отказ от курения. Одно из самых главных условий — снижение потребления поваренной соли, соленых продуктов или продуктов, содержащих большое количество скрытой соли. В связи с этим следует ограничить потребление колбас, сосисок, окорока и т.д. и увеличить потребление продуктов, содержащих большое количество калия и магния. Общее количество натрия, рекомендованное для женщин, не должно превышать 1,5–2,0 г/сут. Также рекомен-

Таблица 2. Основные компоненты диеты DASH

Продукты	Количество
Зерна и зерновые продукты грубого помола, клетчатка	7–8 порций ежедневно
Свежие овощи	4–5 порций ежедневно
Свежие фрукты	4–5 порций ежедневно
Молочные продукты (обезжиренные или с низким содержанием жира)	2–3 порции ежедневно
Мясо, курица или рыба	≤2 порций в день
Орехи, семечки (35 г), бобовые	4–5 порций в неделю
Примечание. Следует ограничить употребление жирной пищи, сладостей.	

дуется соблюдать диету DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) (табл. 2). Приверженность женщин к подобной диете снижает риск развития инсульта и сердечной недостаточности.

Несмотря на то что женщины чаще посещают врачей, принимают большее количество препаратов, частота достижения целевых значений АД у них остается низкой. По данным исследований АФИНА и ЭПОХА, эффективность лечения АГ не превышает 6%. Таким образом, требуется увеличение усилий специалистов для изменения этой ситуации.

Практически все лекарственные препараты, используемые для лечения АГ, могут успешно применяться у женщин. Однако в первую очередь следует использовать лекарственные средства из первых пяти классов антигипертензивных препаратов, которые имеют значительную доказательную базу по снижению заболеваемости и смертности, — диуретики, **β-адреноблокаторы** (β-АБ), **антагонисты кальция** (АК), **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента** (ИАПФ) и **антагонисты рецепторов ангиотензина II** (АРА). **α-адреноблокаторы**, прямой ингибитор ренина и агонисты имидазолиновых рецепторов выступают в качестве дополнительных средств, когда комби-

нации первых пяти классов не оказывают достаточного эффекта.

### Диуретики

Основанием для применения диуретиков в лечении АГ у женщин, особенно пожилого возраста, являются данные о том, что в период перименопаузы у женщин часто изменяются вкусовые привычки. Они начинают употреблять больше пищи, содержащей натрий, чувствительность к соли увеличивается, способность к натрийурезу снижается, происходит задержка жидкости.

Для проведения правильной диуретической терапии следует соблюдать некоторые правила:

- режим назначения препаратов должен быть ежедневным;
- дозы должны быть минимальными, оказывающими достаточный гипотензивный эффект и не вызывающими значимого диуретического эффекта (гипотиазид 12,5–25,0 мг/сут, индапамид 2,5 мг, Арифон ретард 1,5 мг);
- петлевые диуретики применяют обычно только у больных со значительным снижением функции почек;
- калийсберегающие диуретики обычно используют в комбинированной терапии с тиазидными диуретиками для уменьшения гипокалиемии и усиления эффекта.

В соответствии с современными рекомендациями при начале терапии предпочтение следует отдавать пролонгированной форме индапамида — Арифону ретард. Результаты метаанализа, проведенного в 2007 г., свидетельствуют о том, что этот препарат в большей степени, чем препараты других групп, может снижать АД. Арифон ретард очень хорошо использовать у пациенток с изолированной систолической АГ, так как он выраженно снижает систолическое АД и практически не влияет на нормальное или сниженное диастолическое АД. В результате происходит большее, чем при использовании других групп пре-

паратов (АРА, АК), снижение пульсового АД. Известно, что высокое пульсовое АД является самостоятельным фактором риска у пожилых людей. В отличие от других диуретиков Арифон ретард обладает многими органопротективными эффектами (ангиопротекция, кардиопротекция, нефропротекция). Кроме того, было показано, что Арифон ретард является истинным антиоксидантом, что может обеспечивать дополнительные органопротективные свойства. Установлено, что терапия, основанная на применении Арифона ретард, способствует снижению смертности, в частности у пациенток старшего возраста (исследование HYPVET), и оказывает профилактическое действие в отношении повторных инсультов (исследование PROGRESS). В отличие от тиазидных диуретиков Арифон ретард метаболически нейтральный препарат, который не оказывает негативного влияния на калий, глюкозу, липиды и мочевую кислоту крови.

В исследовании АФИНА добавление Арифона ретард к проводимой ранее терапии или замена других диуретиков на Арифон ретард приводили к более выраженному снижению АД, чем другая тактика изменения лечения, при этом примерно у 2/3 женщин были достигнуты целевые значения АД. Такая тактика лечения способствует снижению частоты обращения за экстренной медицинской помощью и госпитализаций. Очень важно, что назначение Арифона ретард приводит к улучшению качества жизни у женщин, поскольку, по данным исследования АФИНА, низкое качество жизни коррелирует с неблагоприятным исходом в ближайший год наблюдения.

Следует обратить особое внимание на тот факт, что назначение диуретиков позволяет устранить резистентность к антигипертензивной терапии. Важным подходом является также назначение антагонистов альдостерона (антагонистов минералокортикоидных рецепторов). Снижение АД при

этом достигается за счет устранения чрезмерной нейрогормональной активации.

### **β-адреноблокаторы**

В настоящее время β-АБ не рекомендуют использовать в качестве препаратов первой линии при неосложненном течении АГ. Однако у женщин с клиническими проявлениями климакса β-АБ могут приносить облегчение, так как “приливы” отчасти обусловлены высокой активностью симпатической нервной системы. В исследованиях SElena и Logena показано, что длительнодействующий β-АБ бетаксол не только снижает АД, уменьшает сердцебиение, но и улучшает качество жизни женщин. Кроме того, β-АБ, несомненно, являются препаратами выбора для лечения АГ у пациенток, перенесших инфаркт миокарда, страдающих стенокардией, сердечной недостаточностью или имеющих нарушения ритма сердца, особенно провоцируемые физической нагрузкой.

### **Антагонисты кальция**

Антагонисты кальция являются препаратами выбора для лечения АГ. У женщин АК снижают АД даже в большей степени, чем у мужчин (исследование АССТ), и позволяют достигать целевых значений АД у большего количества женщин. Для достижения положительного эффекта необходимо использовать препараты второго и третьего поколения АК, в которых пролонгация эффекта обеспечивается либо за счет специально созданной лекарственной формы, либо за счет особенностей химической структуры.

Сложностью при применении этой группы препаратов является то, что у женщин очень часто возникают нежелательные явления, связанные с вазодилатацией, — отеки ног, ощущение жара, “приливы”, усиление диуреза. Снизить частоту и выраженность этих неблагоприятных эффектов можно при назначении длительнодействующих препаратов этой группы. Меньшим числом

побочных эффектов обладает препарат третьего поколения лерканидипин (леркамен). В многочисленных исследованиях выявлено, что частота побочных эффектов у этого препарата более низкая. Таким образом, число пациенток, которые могут переносить эти препараты, увеличивается.

Вторым подходом к уменьшению частоты побочных эффектов, в частности отечного синдрома, является использование комбинации АК с препаратами, блокирующими активность РААС, — ИАПФ или АРА.

### **Препараты, блокирующие активность РААС**

Учитывая роль повышения активности РААС в поддержании повышенного АД, а также высокую частоту ожирения у женщин с АГ, ИАПФ и АРА (сартаны) приобретают высокую значимость в лечении АГ у женщин. Эти препараты оказывают мощный антигипертензивный эффект, по которому они сравнимы между собой при длительном применении. Однако имеются различия в скорости наступления гипотензивного эффекта при однократном приеме и длительности действия в течение суток.

Для обеспечения эффекта большинство ИАПФ и АРА назначают 1 раз в сутки; для некоторых препаратов может требоваться более частый прием (каптоприл, эналаприл, моэксиприл). Для периндоприла, лизиноприла, трандолаприла, фозиноприла, спираприла, а также кандесартана, телмисартана, олмесартана, ирбесартана менее опасен пропуск дозы вследствие длительного периода полувыведения. ИАПФ и АРА обладают более выраженными, чем другие классы препаратов, органопротективными свойствами:

- препятствуют ремоделированию сосудов, нормализуют отношение толщины их стенки к просвету;
- уменьшают ГЛЖ, преимущественно концентрического типа;
- снижают толщину интима—медиа в сонных артериях;

- улучшают микроциркуляцию, уменьшая спазм артериол и венозный стаз;
- улучшают коронарный кровоток (в большей степени это относится к ИАПФ);
- снижают выраженность атеросклеротического повреждения артерий;
- не оказывают неблагоприятного влияния на липидный и углеводный обмен;
- снижают уровень фибриногена.

Однако для осуществления этих положительных эффектов нужен длительный постоянный прием препаратов, ингибирующих активность РААС. Из отличий, которые следует учитывать, у женщин при использовании ИАПФ кашель встречается чаще, чем у мужчин. В связи с этим для женщин следует выбирать такие препараты из группы ИАПФ, которые в меньшей степени вызывают кашель (периндоприл, фозиноприл, трандолаприл, зофеноприл), либо переходить на лечение АРА.

Сартаны наряду с АК и диуретиками оказывают более выраженный протективный эффект по предупреждению инсультов, чем ИАПФ и  $\beta$ -АБ. Сартаны обеспечивают более высокую и длительную приверженность пациентов к лечению. Важно также, что АРА в большей степени, чем другие классы препаратов, предупреждают развитие новых случаев СД у пациентов с АГ. Таким образом, сартаны являются препаратами выбора у пациенток с высоким риском развития СД, к которым относятся: лица с высокими уровнями АД; имеющие родственников первой линии родства, особенно по материнской линии, страдающих СД; имеющие абдоминальное ожирение, атерогенные типы дислипидемий, высокий уровень триглицеридов; перенесшие гестационный диабет; родившие детей с большой массой тела.

Как отмечалось ранее, в связи с недостаточной доказательной базой по снижению смертности препарат алискирен, относящийся к прямым ингибиторам ренина, должен использоваться только в комбинации с другими препаратами. Однако его не

следует сочетать с препаратами, блокирующими активность РААС. В то же время алискирен хорошо сочетается с  $\beta$ -АБ, несмотря на то что оба класса препаратов действуют на одном уровне РААС. Важно, что при выраженном ожирении действие алискирена увеличивается, в то время как эффективность ИАПФ и сартанов при III степени ожирения снижается.

### Комбинированная терапия

Следует учитывать, что пациентки с АГ в большинстве случаев нуждаются в назначении комбинации препаратов, обладающих различными механизмами действия. Определены категории пациенток, у которых, скорее всего, потребуются комбинированная терапия в качестве первого или раннего шага:

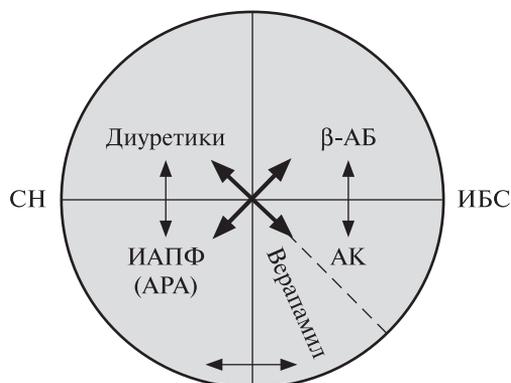
- с АД  $>160/100$  мм рт. ст.;
- с наличием СД;
- с поражением почек, особенно с хронической почечной недостаточностью;
- с ГЛЖ;
- курящие, с ожирением, с нарушением дыхания во сне.

Рациональными считаются те комбинации, в которых препарат одной группы, усиливая антигипертензивный эффект, не увеличивает, а, возможно, даже уменьшает побочное или нежелательное действие препарата другой группы. Алгоритм рационального назначения лекарственных препаратов можно представить следующим образом: один из препаратов, блокирующих РААС, следует сочетать либо с диуретиком, либо с АК или использовать трехкомпонентную терапию (рис. 1). При необходимости к этим трем группам может быть добавлен  $\beta$ -АБ или агонист имидазолиновых рецепторов.

#### Не следует сочетать:

- диуретики и  $\beta$ -АБ – из-за выраженно-го диабетогенного действия обеих групп препаратов;





Высокий метаболический риск

**Рис. 2.** Оптимальные комбинации антигипертензивных препаратов в различных клинических ситуациях (тонкие стрелки). Толстые стрелки – возможные комбинации. СН – сердечная недостаточность.

- АК дигидропиридинового ряда и  $\beta$ -АБ;
- АК и ИАПФ/АРА.

Следует обратить внимание на то, что в комбинированных лекарственных формах, содержащих диуретики, в большинстве случаев используют гидрохлоротиазид, лишь в одном препарате (Нолипрел А, Нолипрел А форте и Нолипрел А Би-форте) содержится тиазидоподобный диуретик индапамид.

В комбинированных формах, не содержащих диуретик, используют АК и ИАПФ, что позволяет выбрать наилучшую комбинацию с учетом индивидуальных особенностей пациента и сопутствующей патологии. Так, препарат Экватор содержит дигидропиридиновый АК амлодипин и гидрофильный ИАПФ лизиноприл, препарат Престанс – дигидропиридиновый АК амлодипин и липофильный ИАПФ Преста-

риум А, а препарат Тарка – пролонгированную форму недигидропиридинового АК верапамила в сочетании с липофильным ИАПФ трандолаприлом.

Таким образом, можно выбрать оптимальную комбинацию в зависимости от клинической ситуации (рис. 2).

Кроме того, в готовых лекарственных формах могут содержаться различные дозировки обоих компонентов, что удобно для подбора адекватного режима лечения, но об этом следует помнить врачу и предупреждать пациентов, чтобы исключить случайное изменение терапии и потерю эффективности лечения.

Для улучшения получаемых результатов часть антигипертензивных препаратов можно принимать перед сном. Так, в исследовании МАРЕС (2156 пациентов с АГ, 1044 мужчин и 1112 женщин, возраст  $55,6 \pm 13,6$  года) это привело к уменьшению количества пациентов, у которых ночью не происходит достаточного снижения АД (нон-дипперов), с 62 до 34% ( $p < 0,001$ ), к увеличению количества пациентов с контролируемой АГ с 53 до 62% ( $p < 0,001$ ) и, самое главное, к снижению через 5 лет числа неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт) на 67% – с 55 до 18.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что АГ является весьма значимым фактором риска неблагоприятных исходов, особенно у женщин, и требуется внимательное отношение врачей к проведению медикаментозных и немедикаментозных мероприятий, направленных на снижение АД.

*С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

## Arterial Hypertension in Women

M.G. Glezer

The article contains data on prevalence, causes, and pathogenetic mechanisms of arterial hypertension in women. Modern schemes of antihypertensive therapy are discussed.

**Key words:** arterial hypertension, diuretics, indapamide, Arifon retard.