

Дисфункция эндотелия и небиволол

М.В. Леонова, Ю.Н. Еремина,
Ж.Н. Намсараев, А.В. Тарасов
РГМУ, Москва

В настоящее время растет интерес к роли функции эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Эндотелий – это монослой эндотелиоцитов, выполняющий функции транспортного барьера между кровью и сосудистой стенкой, реагирующий на механическое воздействие потока крови и напряжение сосудистой стенки, чувствительный к различным нейро-гуморальным агентам. Эндотелием непрерывно вырабатывается огромное количество важнейших биологически активных веществ. По существу он является гигантским паракринным органом в человеческом организме. Его главная роль определяется поддержанием кардиоваскулярного гомеостаза путем регуляции равновесного состояния важнейших процессов:

- а) тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция);
- б) гемоваскулярного гемостаза (выработка прокоагулянтных/антикоагулянтных медиаторов);
- в) клеточной пролиферации (активация/ингибирование факторов роста);
- г) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) (табл.1) [1].

Среди изобилия биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота – NO. Оксид азота – мощный вазодилататор, кроме того, он является медиатором выработки других биологически активных веществ в эндотелии; короткоживущим агентом, эффекты которого проявляются только местно. Оксид азота играет ключевую роль в кардиоваскулярном гемостазе не только благодаря регуляции сосудистого тонуса, но также ингибируя адгезии и агрегации циркулирующих тромбоцитов, предотвращая пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, различные окислительные и миграционные процессы атерогенеза [2].

Таблица 1. Функции и медиаторы эндотелия	
Функции	Медиаторы эндотелия
Вазорегуляторная (секреция вазоактивных медиаторов)	- Вазодилататоры (NO, простациклин, брадикинин) - Вазоконстрикторы (эндотелин-1, тромбоксан A2, ангиотензин II, эндопероксиды)
Участие в гемостазе (секреция факторов свертывания и фибринолиза)	- Прокоагулянты (тромбин, ингибитор активатора плазминогена) - Антикоагулянты (NO, простациклин, тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена)
Регуляция пролиферации	- Секреция эндотелиального фактора роста, тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов) - Секреция гепариноподобных ингибиторов роста, NO
Регуляция воспаления	- Секреция факторов адгезии, селективных - Выработка супероксидных радикалов
Ферментативная активность	- Секреция протеинкиназы C, ангиотензин-превращающего фермента

В настоящее время дисфункцию эндотелия определяют как нарушение равновесия противоположно действующих медиаторов, возникновение «порочных кругов», нарушающих кардиоваскулярный гомеостаз. С дисфункцией эндотелия ассоциируются все основные сердечно-сосудистые факторы риска: курение, гиперхолестеринемия, АГ и сахарный диабет [3]. Нарушения в функции эндотелия, по-видимому, занимают одно из первых мест в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний – АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности. Дисфункция эндотелия – самый ранний этап в развитии атеросклероза. В многочисленных проспективных исследованиях показана взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС, АГ, периферическим атеросклерозом [4, 5]. Именно поэтому в настоящее время сформулирована концепция об эндотелии как органе-мишени для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [6].

У больных с АГ дисфункция эндотелия проявляется прежде всего нарушенной эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) в артериях различных регионов, включая кожу, мышцы, почечные и коронарные артерии, микроциркуляторное русло [7, 8]. В механизме развития дисфункции эндотелия при АГ лежит гемодинамический и оксидативный стресс, повреждающий эндотелиоциты и разрушающий систему оксида азота [9, 10].

Диагностика дисфункции эндотелия

Методы исследования функции эндотелия периферических артерий основываются на оценке способности эндотелия продуцировать NO в ответ на фармакологические (ацетилхолин, метахолин, брадикинин, гистамин) или физические (изменение кровотока) стимулы, прямом определении уровня NO и других NO-зависимых медиаторов, а также на оценке «суррогатных» показателей эндотелиальной функции. Для этого используются следующие методы:

- веноокклюзионная плетизмография;
- коронарография;
- магнитно-резонансная томография;
- ультразвуковое дуплексное сканирование периферических артерий с проведением проб;
- оценка микроальбуминурии.

Наиболее удобным в практическом отношении неинвазивным методом является дуплексное сканирование периферических артерий, в частности оценка изменения диаметра плечевой артерии до и после кратковременной ишемии конечности [16].

Методы коррекции дисфункции эндотелия

Терапия эндотелиальной дисфункции направлена на восстановление равновесия описанных выше факторов, ограничении действия одних эндотелиальных медиаторов, компенсации дефицита других и восстановлении их функционального баланса. В связи с этим большой интерес представляют данные о влиянии различных лекарственных средств на функциональную активность эндотелия. Наличие способности влиять на NO-зависимую вазодилатацию показано для нитратов, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, а также для новых β-адреноблокаторов последнего поколения, обладающих дополнительными вазодилатирующими свойствами.

Небиволол – первый из β-адреноблокаторов, вазодилатирующее действие которого связано с активацией высвобождения из эндотелия сосудов NO [11]. В сравнительных клинических исследованиях этот препарат повышал вазодилатирующую актив-

ность эндотелия, тогда как β -адреноблокаторы второго поколения (атенолол) не влияли на сосудистый тонус [12]. При изучении фармакологических свойств небиволола было показано, что он представляет собой рацемическую смесь D- и L-изомеров, причем D-изомер оказывает β -адреноблокирующее действие, а L-изомер стимулирует выработку NO.

Сочетание блокады β -адренорецепторов и NO-зависимой вазодилатации обеспечивает не только гипотензивный эффект небиволола, но и благоприятное влияние на систолическую и диастолическую функцию миокарда. Ранние исследования вазодилатирующего действия небиволола у здоровых добровольцев показали, что при остром внутривенном или интратеартериальном введении он вызывает дозозависимую вазодилатацию артериальных и венозных сосудов, опосредованную через NO. Вазодилатирующий эффект небиволола проявлялся в различных регионах сосудистого и микроциркуляторного русла и сопровождался увеличением эластичности артерий, что было подтверждено и у пациентов с АГ [12]. Доказательства NO-зависимого механизма вазодилатирующего эффекта небиволола были получены не только в экспериментальных исследованиях, но и в клинических условиях с помощью тестов с ацетилхолином, ингибитором аргинин/NO системы [13, 14]. Гемодинамическая разгрузка миокарда, оказываемая небивололом, снижает потребность миокарда в кислороде, способствует повышению сердечного выброса у больных с диастолической дисфункцией миокарда и сердечной недостаточностью [13]. Именно способность модулировать сниженную продукцию оксида азота, обладающего ангиопротективными и вазодилатирующими свойствами, является основой антиатеросклеротического действия препарата.

В современных исследованиях, посвященных изучению вазодилатирующего эффекта небиволола у больных с АГ, было показано, что небиволол в дозе 5 мг в сутки в сравнении с бисопрололом в дозе 10 мг или атенололом в дозе 50 мг в сутки вызывает достоверное снижение индекса сосудистой резистентности, увеличение сердечного индекса, повышение микрососудистого кровотока в различных отделах сосудистого русла, при отсутствии различий в степени снижения АД и отсутствии этих эффектов у атенолола и бисопролола [15, 16].

Таким образом, небиволол обладает клинически значимыми преимуществами среди других β -адреноблокаторов. Наличие NO-зависимого вазодилатирующего эффекта небиволола у больных с АГ может иметь большое значение с позиции протективной роли оксида азота против кардиоваскулярных факторов риска и особенно развития атеросклероза. Восстанавливая равновесие в системе оксида азота, небиволол может устранять дисфункцию эндотелия у больных с АГ как в артериальном, так и микроциркуляторном русле и оказывать органопротективное действие, что явилось целью нашего исследования.

Изучение вазопротективного действия небиволола

Изучение вазопротективного эффекта небиволола в сравнении с ингибитором АПФ квинаприлом проводилось у 60 пациентов с АГ (средний возраст 56 лет). Вазопротективный эффект оценивался по динамике вазодилатирующей функции эндотелия с помощью неинвазивных вазодилатирующих проб с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая вазодилатация) и нитроглицерином (эндотелий-независимая вазодилатация) [17] и состояния комплекса интима-медиа стенки сонных артерий области бифуркации.

Больным проводилось общеклиническое обследование, оценка офисного АД и СМАД, дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), оценка эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) при проведении ультразвукового исследования плечевой артерии. За нормальную ЭЗВД принимали показатели прироста дилатации артерии на 10 %, за нормальную ЭНЗВД – прирост более 15 %; кроме того, оценивался индекс вазодилатации (ИВД) – отношение степени прироста ЭНЗВД к приросту ЭЗВД (нормальный индекс 1,5–1,9). При оценке ТИМ – до 1,0 мм принимали за норму, 1,0–1,4 мм – утолщение, более 1,4 мм расценивали как формирование атеросклеротической бляшки.

Данные «офисного» АД через 6 месяцев лечения небивололом и квинаприлом

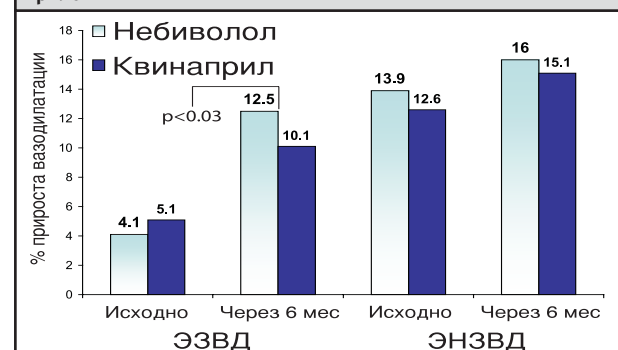
Через 6 месяцев лечения снижение САД/ДАД на фоне терапии небивололом составило 17/12,2 мм рт. ст., на фоне терапии квинаприлом – 19,2/9,2 мм рт. ст. Небиволол показал более выраженное снижение уровня ДАД: по данным офисного измерения ДАД достигло 86,8 против 90 мм рт. ст. ($p < 0,05$), по данным СМАД – 82 против 87,3 мм рт. ст. на фоне терапии квинаприлом ($p < 0,05$). В результате лечения целевых значений САД/ДАД по офисному измерению (ниже 140/90 мм рт. ст.) достигли 66,6/83,3 % пациентов в группе небиволола и 53,3/76,6 % – в группе квинаприла; по результатам СМАД (ниже 135/85 мм рт. ст.) – 53,3/80 % и 53,3/40 % соответственно.

Анализ вазодилатирующей функции плечевой артерии

Исходно у больных с АГ наблюдались значительные нарушения вазодилатирующей функции плечевой артерии преимущественно в виде снижения ЭЗВД: нормальный показатель ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией (прирост диаметра артерии более 10 %) был зафиксирован только у одной больной; нормальные исходные показатели ЭНЗВД в нитроглицериновой пробе (прирост диаметра артерии более 15 %) имели 22 больных (36 %), при этом ИВД составил $2,4 \pm 0,2$.

Через 6 месяцев терапии диаметр плечевой артерии в покое увеличился на 1,9 % в группе небиволола и на 1,55 % в группе квинаприла ($p = 0,005$), что является проявлением вазодилатирующего действия препаратов. Улучшение вазодилатирующей функции сосудов отмечалось в большей степени за счет ЭЗВД: прирост диаметра сосуда в пробе с реактивной гиперемией достиг 12,5 и 10,1 % на фоне терапии небивололом и квинаприлом соответственно. Выраженность действия небиволола на ЭЗВД была большей как по степени

Рис. 1. Динамика вазодилатирующей функции плечевой артерии у больных с АГ на фоне терапии небивололом и квинаприлом



Информация о препарате

НЕБИЛЕТ (Berlin-Chemie AG/Menarini Group)
Небиволол
Таблетки 5 мг**ХАРАКТЕРИСТИКА**

Кардиоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами, без внутренней симпатомиметической активности.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия (монотерапия или в сочетании с другими гипотензивными средствами), ИБС.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, синусовая брадикардия (менее 45–50 уд./мин), артериальная гипотензия, кардиогенный шок, синдром слабости синусового узла; АВ-блокада II–III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нарушение периферичес-

кого кровообращения, синоатриальная блокада, тяжелые нарушения функции печени, бронхиальная астма, детский возраст.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, в одно и то же время суток, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, во время или после еды – по 5 мг один раз в сутки. Больным с почечной недостаточностью или пациентам старше 65 лет – 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Передозировка – см. в инструкции по применению препарата.

прироста ЭЗВД ($p = 0,03$), так и по частоте нормализации показателей ЭЗВД (у 20 больных (66,6 %) против 15 больных (50 %) в группе квинаприла). Улучшение ЭНЗВД было менее выражено: лишь у 10 % пациентов отмечен прирост вазодилатации в пробе с нитроглицерином в обеих группах (рис. 1). ИВД к концу лечения составил в группе небиволола $1,35 \pm 0,1$ и в группе квинаприла – $1,43 \pm 0,1$.

Результаты изучения комплекса ТИМ сонных артерий

Исходно нормальные показатели комплекса интима-медиа сонных артерий в области бифуркации (ТИМ < 1 мм) имели 22 (36 %) пациента с АГ, у 31 (52 %) пациента были выявлены атеросклеротической бляшки (ТИМ > 1,4 мм).

Через 6 месяцев лечения количество больных, имеющих атеросклеротические бляшки, не изменилось; у остальных наблюдалось уменьшение ТИМ на 0,06 мм (7,2 %, $p < 0,01$) в группе небиволола, на 0,06 мм (5,1 %, $p < 0,01$) в группе квинаприла. Различия показателей ТИМ в группах небиволола и квинаприла к 6-му месяцу терапии было статистически незначимым.

При анализе корреляционных взаимосвязей между ЭЗВД и ЭНЗВД и уровнем исходного «офисного» АД выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем САД и ДАД и степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД. Это говорит о том, что чем выше исходный уровень АД у больных АГ, тем меньше способность сосудов к нормальной вазодилатации (табл. 2). При анализе взаимосвязей между ЭЗВД и ЭНЗВД и выраженностью гипотензивного эффекта к 6 месяцам терапии выявлена статистически значимая отрицатель-

ная корреляция между достигнутым уровнем ДАД и степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД, свидетельствующая о роли нормализации ДАД в обеспечении вазодилатирующей функции сосудов, причем данная зависимость имела место только в отношении небиволола и отсутствовала для квинаприла.

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что практически у всех больных с АГ отмечается дисфункция эндотелия в виде замедленного и недостаточного вазодилатирующего эффекта при пробе с реактивной гиперемией, что свидетельствует о нарушенной ЭЗВД, при незначительном снижении ЭНЗВД (у одной трети больных ЭНЗВД оставалась нормальной), что коррелировало со степенью повышения АД. В результате лечения в группе небиволола наблюдались более выраженные изменения вазодилатирующей функции сосудов, причем преимущественно ЭЗВД, что может свидетельствовать о наличии у препарата НО-зависимых механизмов действия. Кроме того, влияние на эндотелиальную функцию сопровождалось и более выраженным гипотензивным действием небиволола, особенно на уровень ДАД, что является дополнительным подтверждением вазодилатирующего эффекта у этого β -блокатора. Нормализуя эндотелиальную функцию, небиволол уменьшал ТИМ у больных с АГ и способствовал торможению прогрессирования атеросклеротических бляшек. Этот эффект небиволола был сопоставим с наиболее высоколипофильным и тканеспецифичным ингибитором АПФ – квинаприлом, антиатерогенные свойства которого были показаны в крупном исследовании QUIET.

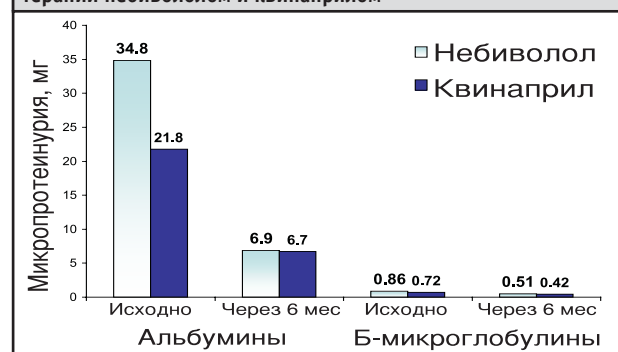
Изучение нефропротективного действия небиволола

Дисфункция эндотелия является пусковым патогенетическим механизмом развития нефропатии у больных с АГ. Повышение системного АД и нарушение внутриклубочковой гемодинамики,

Таблица 2. Корреляционный анализ взаимосвязи между АД и вазодилатирующей функцией сосудов

Показатели	n	Spearman	p
Прирост ЭЗВД и САД офисное исходно	60	-0,33	0,009
Прирост ЭЗВД и ДАД офисное исходно	60	-0,48	0,0007
Прирост ЭНЗВД и САД офисное исходно	60	-0,32	0,012
Прирост ЭНЗВД и ДАД офисное исходно	60	-0,39	0,0002
Прирост ЭЗВД и САД офисное через 6 месяцев	60	-0,08	0,5
Прирост ЭНЗВД и САД офисное через 6 месяцев	60	-0,14	0,3
Прирост ЭЗВД и ДАД офисное через 6 месяцев	60	-0,47	0,0002
Прирост ЭНЗВД и ДАД офисное через 6 месяцев	60	-0,34	0,008

Рис. 2. Динамика микропротеинурии у больных с АГ на фоне терапии небивололом и квинаприлом



повреждая эндотелий сосудов клубочков, увеличивает фильтрацию белков через базальную мембрану, что на ранних этапах проявляется микропротеинурией, а в дальнейшем – развитием гипертонического нефроангиосклероза и ХПН. Наиболее значимыми медиаторами развития нефроангиосклероза являются ангиотензин II и неполноценный предшественник NO – аномальный диметиларгинин, способствующий развитию дефицита образования оксида азота. Поэтому восстановление функции эндотелиоцитов клубочков может обеспечивать нефропротективное действие на фоне гипотензивной терапии. В этой связи нами проводилось изучение возможностей действия небиволола на микропротеинурию у 40 больных с АГ (средний возраст 49,2 лет) в сравнении с квинаприлом.

По данным офисных измерений АД гипотензивный эффект небиволола и квинаприла через 6 месяцев терапии был сопоставимым: 138/85 и 142/86 мм рт. ст. соответственно. Однако достижение целевого уровня АД к концу лечения наблюдалось у 41 % больных, получавших небиволол, и лишь у 24 % больных, получавших квинаприл, а добавление ГХТ потребовалось в 6 и 47 % случаев соответственно.

Исходно микропротеинурия была выявлена у 71 % пациентов с АГ, причем у этих пациентов уровень АД оказался достоверно более высоким, чем у больных, не имеющих микропротеинурии. На фоне лечения небивололом и квинаприлом наблюдалось снижение экскреции альбумина до нормальных показателей как в суточной, так и в утренней порциях мочи; уровень экскреции β_2 -микроглобулина в течение всего периода лечения сохранялся повышенным в обеих группах (рис. 2).

Таким образом, оба препарата эффективно улучшали клубочковую фильтрацию и, как результат, уменьшали альбуминурию у больных с АГ. Известно, что механизмом нефропротективного действия ингибитора АПФ квинаприла является устранение повреждающего действия ангиотензина II; для небиволола, не имеющего прямого влияния на ангиотензин II, нефропротективное действие реализуется только за счет прямого вазодилатирующего действия через систему NO.

Заключение

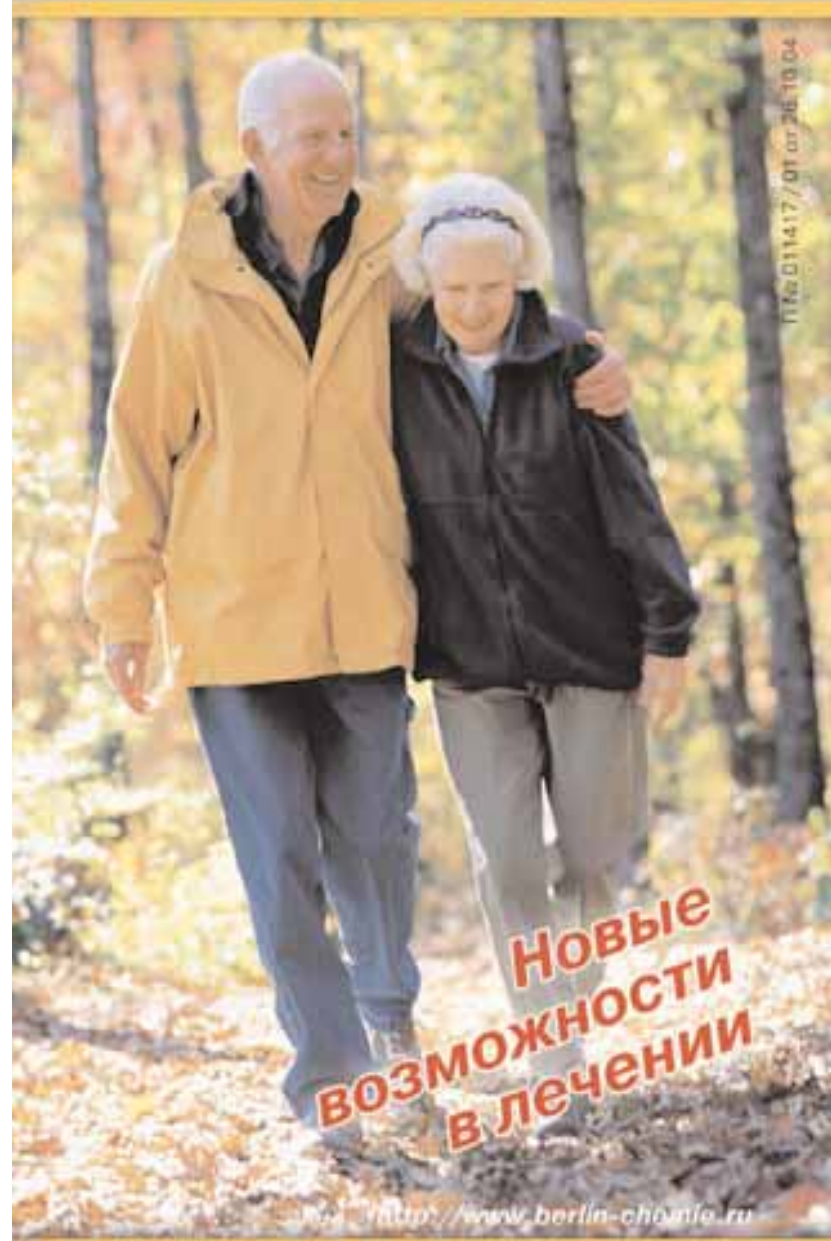
Небиволол – представитель нового поколения β -адреноблокаторов с вазодилатирующим действием – относится к классу современных вазоактивных препаратов, регулирующих эндотелиальную функцию через систему NO. Небиволол показал выраженные органопротективные свойства у больных с АГ. Учитывая клиническую значимость дисфункции эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, небиволол может быть альтернативой ингибиторам АПФ.

Литература

1. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. / N.Engl. J. Med. 1990; v. 323, p. 27–36.
2. Gimbrone M.A. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. / Am. J. Cardiol. 1995, v. 75, p. 67B–70B.
3. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. / Prog. Cardiovascular Dis. 1997, v. 39, p. 287–324.
4. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease. / Circulation 2001; v. 104, p. 263–268.
5. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. / Circulation 2001; v. 104, p. 191–196.
6. Lucher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. / Atherosclerosis 1995; v. 118(suppl.), S81–90.
7. Lind L., Grantsam S., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hyper-

Небиволол, 5 мг № 14

2,5–5 мг 1 раз в сутки



- ★ Уникальный двойной механизм действия
- ★ Единственный высокоселективный β_1 -адреноблокатор, восстанавливающий функцию эндотелия
- ★ Доказанный ангио- и кардиопротективный эффект
- ★ Непревзойденная безопасность у пациентов с сахарным диабетом и хроническими обструктивными заболеваниями легких



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

- tension - A re-view. / Blood Pressure 2000, v. 9, p. 4-15.
8. Taddei S., Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. / J.Hypertens. 2002, v. 20, p. 1671-1674.
9. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. / Circulation 1993, v. 87, p. 468-474.
10. Cadrillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi A, et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in essential hypertension. / Circulation 1998, v. 97, p. 851-856.
11. Broeders M.A.W., Doevendans P.A., Bronsaeer R., van Gorsel E. Nebivolol: A Third-Generation I-Blocker That Augments Vascular Nitric Oxide Release Endothelial I2-Adrenergic Receptor-Mediated Nitric Oxide Production. / Circulation 2000, v. 102, p. 677.
12. Dawes M., Brett S.E., Chowienzyk P.J. et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. / Br. J. Clin. Pharmacol. 1994, v. 48, p.460-463.
13. Kubli S., Feihl F., Waeber B. Beta-blocade with nebivolol enhances the acetylcholine-induced cutaneous vasodilation. / Clin.Pharmacol.Therap. 2001, v. 69, p. 238-244.
14. Tzemos N., Lim P.O., McDonald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. A randomized, double-blind, cross-over study. / Circulation 2001, v. 104, p. 511-514.
15. Kamp O., Sieswerda G.T., Visser C.A. Favourable effects on systolic and diastolic left ven-tricular function of nebivolol in comparison to atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. / Am.J.Cardiol. 2003, v. 92, p. 344-348.
16. Brett S.E., Forte P., Chowienzyk P.J. et al. Comparison of the effects of nebivolol and bi-soprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension. / Clin.Drug Invest. 2002, v. 22, p. 355-359.
17. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. / Lancet 1992, v. 340, p. 1111-1115.

Изучение органопротективных и метаболических эффектов эналаприла при лечении артериальной гипертензии, сохраняющейся после родов

О.Н. Ткачева, А.В. Барабашкина*,
Н.Ф. Разгуляева, А.Ю. Галяутдинова
МГМСУ, Москва
Владимирская областная клиническая
больница*, Владимир

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) во время беременности является распространенным осложнением, утяжеляющим течение беременности и негативно влияющим на отдаленный прогноз. По данным Всемирной организации здравоохранения, у 10 % женщин беременность сопровождается повышением артериального давления, у 2-8 % развивается преэклампсия [1, 26]. Большинство проспективных и ретроспективных исследований, проведенных в последние годы, показали, что у женщин с АГ в период беременности в последующем значительно возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12, 22]. Доказано, что существует достоверная положительная корреляция между патологическим повышением артериального

давления в период беременности и последующим риском развития АГ и метаболического синдрома [4, 7]. В настоящее время обсуждается концепция о том, что АГ во время беременности является дебютом метаболического синдрома у женщин. Более того, существует мнение, что причиной повышения артериального давления во время беременности является инсулинорезистентность, играющая ключевую роль в патогенезе метаболического синдрома [3]. В ряде исследований показано, что с наступлением беременности у всех женщин снижается инсулиночувствительность [9, 14], что заложено генетически и позволяет иметь репродуктивное метаболическое преимущество при наличии пищевой недостаточности [18, 19, 23]. Таким образом, даже во время нормальной физиологически протекающей беременности организм женщины на время «погружается в метаболический синдром». При наличии скрытых дефектов в обмене веществ и функционировании сердечно-сосудистой системы инсулинорезистентность, развивающаяся во время беременности, провоцирует их манифестацию. Доказано, что инсулинорезистентность является одним из ключевых компонентов патогенеза гестационной АГ и преэклампсии наряду с дисфункцией эндотелия, вазоспазмом, патологией в системе коагуляции и системным воспалительным ответом [20].

У многих женщин, имевших гипертензивные расстройства в период беременности, после родов сохраняется АГ, сопровождающаяся инсулинорезистентностью, метаболическими нарушениями, нарушением функции почек и дисфункцией эндотелия, что значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в последующем [28].

Артериальная гипертензия, не поддающаяся коррекции немедикаментозными методами, требует назначения фармакотерапии. Рациональный выбор лекарственного средства в данной клинической ситуации должен основываться на патогенезе метаболических и сосудистых нарушений и ориентироваться на сочетанное воздействие на повышенное артериальное давление и компоненты метаболического синдрома. Оптимальное лекарственное средство для женщин с артериальной гипертензией, сохранившейся после родов, должно не просто быть метаболически нейтральным, а оказывать корректирующее действие на липидный и углеводный обмен, функцию эндотелия и др. Вероятно, в данной клинической ситуации наиболее оправданным является назначение инги-