

эндотелия и структуру сосудистой стенки, что приводит к уменьшению толщины интима/медиа сонных артерий [10, 11].

Таким образом, сегодня клиническая практика располагает эффективными АГП, поэтому хотелось бы надеяться, что их применение позволит существенно улучшить ситуацию с АГ в России и улучшить прогноз жизни нашим пациентам.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Распространенность артериальной гипертонии среди населения России // Укрепление здоровья и профилактика заболеваний 2001. № 2. С. 3–7.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality // Lancet. 2002; 360: 1903–1913.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Shortterm reductions in blood pressure: overview of randomized drug trial in their epidemiological context // Lancet. 1990; 335: 827–839.
4. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and coronary heart disease // Br Med Bull. 1994; 50: 272–298.
5. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - Euro-

pean Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertens. 2003; 21: 1011–1053.

6. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The OHK 7 Report // JAMA. 2003; 289: 2560–2572.

7. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan the development of diabetic nephropathy in patients with type of 2 diabetes // N Engl J Med. 2001; 345:870–870.

8. Rodby R.A., Rohde R.D., Clarke W.R. et al. The Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial: study design and baseline patient characteristics // Nephrol Dial Transplant. 2000; 15: 487–497.

9. Lewis EJ, Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patient with due to type 2 diabetes // N Engl J Med. 2001; 345: 851–860.

10. Schiffrin EL et al. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function // J Hypertension. 2002;20:71–78.

11. Navalkar S., Parthasarathy S., Santanam N. Khan B.V. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, Regulates markers of inflammation in patients with premature atherosclerosis // J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 440–444.

Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертонии у женщин

Е.А. Прохорович, О.Н. Ткачева, А.Н. Адаменко

Кафедра клинической фармакологии МГМСУ,
Москва
Владимирская областная
клиническая больница

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности как мужчин, так и женщин в развитых странах. Но если последние десятилетия прошлого века показали стойкую тенденцию снижения частоты смерти от ССЗ среди мужчин, то у женщин, наоборот, выявлен рост заболеваемости и смертности от ИБС и осложненной артериальной гипертонии (АГ). В 1998 г. в Германии, например, было 94,7 тыс. смертей от коронарной болезни среди женщин (225,3 на 100 тыс.), но только 84 015 среди мужчин (210,1 на 100 тыс.). Сердечно-сосудистые заболевания поражают каждую третью женщину. Более 2 млн европейских женщин умирают ежегодно – это 43 % от общего показателя женской смертности.

В журнале TIME (2003, August 11, P. 45–51) опубликована следующая информация: «Убийца женщин № 1. Нет, это не рак груди! Убийца женщин № 1 – это заболевания сердечно-сосудистой системы. Однако американские исследователи показали, что только одна из четырех женщин понимает, что это опаснее рака. В 50 % случаев женщина может умереть от первого сердечного приступа, тогда как у мужчин эта цифра достигает 30 %. Из тех женщин, кто выжил после первого сердечного приступа, 38 % умирает в течение первого года после сердечной катастрофы, тогда как из мужчин только 25 %. И 46 % женщин становятся нетрудоспособными при сердечной недостаточнос-

ти, развившейся вследствие инфаркта миокарда, тогда как у мужчин этот показатель равен 22 %».

Причинами этой ситуации является то, что в последние 30–40 лет ИБС рассматривается как «мужская болезнь». В клинические исследования включают, главным образом, мужчин. Это сочетается с превентивными мерами и улучшением терапевтических подходов, что достоверно снизило смертность среди мужчин. Женщины по социальным причинам менее часто пользуются достижениями в диагностике и терапии, кроме того, данные, полученные в исследованиях на мужчинах, не могут быть автоматически перенесены на женщин.

Стратегический план действий по охране здоровья женщин в Европе (ВОЗ, 2001) особо отметил социальные факторы. Женщины живут дольше, чаще болеют и чаще пользуются услугами здравоохранения. В то же время их доля среди малоимущих выше, ниже их социальный статус. Уровень доходов женщин в среднем составляет лишь 70 % от доходов мужчин. Женщины больше подвержены депрессиям и стрессам, хроническим заболеваниям. Социальные факторы имеют крайне важное значение. В странах СНГ отмечается в последние десятилетия снижение фертильности, повышение материнской смертности и аборт, снижение ожидаемой продолжительности жизни женщин, ухудшение состояния здоровья тех из них, кто проживает в зонах вооруженных конфликтов. Возрастание понимания связи между социально-экономическими факторами и здоровьем привело к осознанию того факта, что гендерная принадлежность – это ключевой детерминант здоровья.

Неспецифические факторы риска (возраст для мужчин более 55 лет, для женщин – более 65 лет, курение, холестерин выше 6,5 ммоль/л, семейный анамнез СС заболеваний, сахарный диабет, снижение холестерина ЛПВП (ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и ниже 1,2 ммоль/л у женщин), повышение холестерина ЛПНП, ожирение (объем талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин), малоподвижный образ жизни и прочие факторы хорошо известны. Наблюдается их выраженное возрастание среди женщин (курение выросло среди молодых женщин в противоположность тенденции к снижению среди мужчин). В то же время значимость этих факторов для мужчин и женщин различна, но причины этих различий не установлены.

Предмет особенного внимания клиницистов – АГ, развивающаяся у женщин в менопаузальном периоде. Многочисленными исследованиями кли-

Берлиприл®

эналаприл

5 мг/10 мг/20 мг



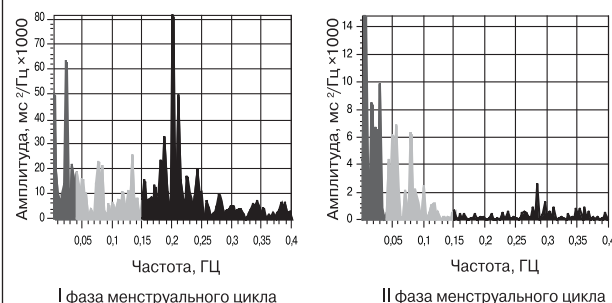
Рег. ул. П. № 012342/01-2000, П. № 015007/01-2003, П. № 015000/01-2003

Классика доступная всем!

Лечите артериальную гипертензию
и сердечную недостаточность
по классическим канонам!

М БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Рис. 1. Динамика ВСР в зависимости от фазы менструального цикла



ницистов в этот период установлен факт увеличения частоты ИБС и АГ. В РФ АГ широко распространена и наблюдается у 41,1 % женщин. Осложнения этого заболевания занимают первое место в структуре смертности в женской популяции, однако только у 55–58 % женщин повышение АД совпадает с наступлением половой инволюции. Ошибочно полагать, что до момента менопаузы женщина обладает иммунитетом против ССЗ. В одной только Великобритании от болезней сердца умирает в год более полутора тысяч женщин моложе 45 лет. В последнее время отмечается рост АГ среди молодых женщин, в т. ч. среди беременных. Гипертензивный синдром наблюдается у 5–15 % беременных, вызывает серьезные осложнения не только в период беременности и родов, но и оказывает неблагоприятное влияние на отдаленный прогноз у матери.

АГ и метаболические нарушения при беременности являются специфическими факторами риска развития ССЗ у женщин, так же как гормональная контрацепция, менопауза, гистероэктомию. Специфические факторы риска развития ССЗ у мужчин – это дефицит тестостерона, мужской климакс, эректильная дисфункция.

Распространенность АГ невелика среди молодых женщин, но существенно возрастает после менопаузы. У женщин с гипертензией риск развития ИБС в 3,5 раза выше, чем у женщин с нормальным артериальным давлением. Тем не менее, результаты Framingham Study показали, что у женщин с гипертензией прогноз лучше, чем у мужчин с гипертензией, и что у них реже развитие ИБС. Nanchanal et al. в исследовании, включавшем 14 тыс. здоровых женщин, показали, что риск развития ИБС в течение последующих 10 лет их жизни тесно связан с уровнем АД, начинаясь даже с нормотензивных пределов. Риск для женщин с высоким нормальным АД был в 4 раза больше, чем для женщин с низким нормальным АД. У женщин с АГ, даже получавших удовлетворительную гипотензивную терапию, риск ИБС был в 8 раз выше. Для женщин с неадекватной терапией риск был почти в 19 раз выше.

Кроме того, имеются гендерные особенности физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. У женщин ЧСС в среднем на 8–10 ударов больше, чем у мужчин. Размер сердца, как и толщина миокарда, у женщины меньше, чем у мужчины. Продолжительность сердечного цикла варьирует в зависимости от фазы менструального цикла и удлиняется во время менструации.

В литературе есть данные о циклических изменениях целого ряда показателей у женщин репродуктивного возраста (в зависимости от фазы менструального цикла): артериального давления (АД), ЧСС, психо-вегетативного статуса, липидного спектра, функции эндотелия (M. Hashimoto, M. Akishita, M. Eto et al, 1995; M.R.I. Williams, R.A. Westerman, B.A. Kingwell et al., 2001). Значимы ли эти цикличес-

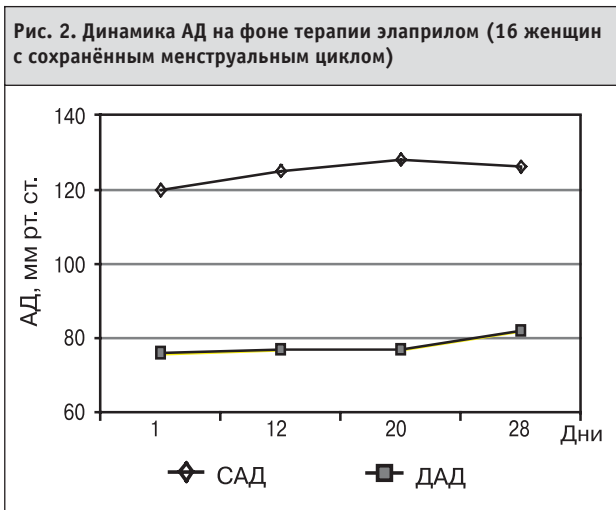
Таблица. Динамика вариабельности сердечного ритма в зависимости от фазы менструального цикла			
Показатель	Норма	1 фаза цикла	2 фаза цикла
TP, мс²	3466 ± 1018	2988 ± 56,76	2669 ± 43,28
LF, мс²	1170 ± 416	911 ± 78,93	1365 ± 49,36*
HF, мс²	975 ± 410	788 ± 14,05	421 ± 28,17*
VLF, мс²	975 ± 410	711 ± 46,07	669 ± 55,33
LF/HF	1,5–1,0	1,1–0,12	3,2–0,08
*Общая мощность спектра (TP), мощность спектра в диапазоне низких частот (LF), мощность спектра в диапазоне высоких частот (HF), мощность низких частот в нормализованных единицах (LF), мощность высоких частот в нормализованных единицах (HF), соотношение мощностей низких и высоких частот (LF/HF); p < 0,05			

ные изменения? Требуют ли они учета при составлении протоколов клинических исследований, при подборе медикаментозной терапии?

Приведем данные нашего исследования (О.Н. Ткачева, Е.А. Прохорович, 2006), целью которого было оценить динамику АД, ЧСС, вегетативного статуса (оценивался по вариабельности сердечного ритма (ВСР) в различные фазы менструального цикла у женщин репродуктивного возраста с высоким нормальным АД. В исследование было включено 28 женщин (средний возраст 38 ± 4,9 лет) с высоким нормальным АД, имеющих физиологический менструальный цикл и нормальный гормональный фон (лютеинизирующий, фолликулостимулирующий, тиреотропный гормоны, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон – в пределах нормы). Всем женщинам проводилось измерение АД и ЧСС в течение одного менструального цикла ежедневно. На 12-й и 20-й день менструального цикла – ВСР. Ежедневно определяли массу тела пациенток. У 17 женщин (60,7 %) было отмечено увеличение веса во II фазу менструального цикла более чем на 1,5 кг (в среднем 1,8 ± 0,4 кг). У 16 женщин (57,1 %) АД увеличилось более чем от 5 мм рт. ст. до 10 мм рт. ст. (7,1 ± 1,2 мм рт. ст.). У 20 женщин (71,4 %) во II фазу менструального цикла более чем на 5 ударов в минуту увеличилась ЧСС (5,7 ± 0,3 ударов в минуту). У 18 женщин (64,3 %) выявлено увеличение симпатoadренальной активности и уменьшение парасимпатической активности во II фазу менструального цикла (см. рис. 1 и таблицу).

Наши данные показывают, что для более эффективного контроля АД и оптимизации лечения АГ у женщин репродуктивного возраста следует осуществлять мониторинг гемодинамических показателей в течение всего менструального цикла.

Выбор гипотензивного препарата, дозы, мониторинг эффективности и безопасности лечения у женщин также имеет свои отличия, обусловленные физиологическими особенностями женского



организма. Они влияют на фармакокинетические параметры лекарственного препарата, а следовательно, эффективность и безопасность медикаментозной терапии. У женщин меньше индекс массы тела, меньше размер внутренних органов, больше относительное количество жира. Содержание воды в организме женщины меняется в зависимости от фазы менструального цикла. Эстрадиол задерживает натрий и воду. У женщин ниже гломерулярная фильтрация и ниже клиренс креатинина. Менструальный цикл, менопауза, беременность сопровождаются колебанием содержания половых гормонов, изменением содержания воды в организме. Имеются различия в активности ферментов системы цитохрома Р 450 (у мужчин более высокая активность ферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, у женщин более высокая активность фермента CYP3A4). Женский пол – фактор риска развития нежелательных лекарственных реакций, которые развиваются в данном случае на 50–70 % чаще, чем у мужчин.

Имеются некоторые особенности и в действии гипотензивных препаратов у женщин. Половые гормоны могут модулировать регуляцию β-адренорецепторов миокарда и сосудов, следовательно, можно прогнозировать гендерспецифические различия в фармакодинамике β-блокаторов. Повышение функциональной активности β-рецепторов миокарда наблюдается при эстрогенном дефиците. Заместительная терапия эстрогенами и прогестинами может предупреждать это повышение симпатoadренальной активности (K.W. Kam, J.S. Qi, M. Chen, 2004). Селективный β-блокатор метопролол преимущественно метаболизируется CYP2D6. У мужчин выше активность этого фер-

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
Антигипертензивное, сосудорасширяющее.
Ингибирует АПФ и в результате снижает образование ангиотензина II из ангиотензина I, устраняя, таким образом, сосудосуживающее действие последнего. Снижает ОПСС, уменьшает пред- и постнагрузку на миокард. Снижает давление в правом предсердии и малом круге кровообращения.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
Гипотензивный эффект при приеме внутрь развивается через 1 час, достигает максимума через 4–6 часов и сохраняется до 24 часов. У некоторых больных для достижения оптимального уровня АД необходима терапия на протяжении нескольких недель. При сердечной недостаточности заметный клинический эффект наблюдается при длительном лечении – 6 месяцев и более.

БЕРЛИПРИЛ® (Berlin-Chemie AG/Menarini Group)
Эналаприл
Таблетки 5 мг; 10 мг; 20 мг

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Внутрь. Начальная доза – 5 мг 1 раз в сутки, а у больных с патологией почек или принимающих мочегонные препараты – 2,5 мг 1 раз в сутки. При хорошей переносимости и необходимости доза может быть увеличена до 10–40 мг в сутки однократно или в два приема.

ПОКАЗАНИЯ
Артериальная гипертензия (в т. ч. реноваскулярная гипертензия), хроническая сердечная недостаточность и бессимптомная дисфункция левого желудочка (в составе комбинированной терапии).

Разделы: Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Передозировка, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

мента и более быстрый клиренс метопролола. Вследствие этого у женщин достоверно выше плазменный уровень метопролола (A.B. Luzier, A. Killian, 1999). Его действие усиливается при приеме оральных контрацептивов (M.J. Kendall, C.P. Quarterman, 1982). Плазменная концентрация пропранолола у женщин на 80 % выше, чем у мужчин (T. Walle, K. Walle, 1994). Увеличение экспрессии энзима CYP2D6 под действием более высокого уровня тестостерона рассматривается как причина более высокого клиренса пропранолола у мужчин (A.B. Luzier, A. Killian, 1999). Более высокий уровень β -блокаторов в плазме у женщин соотносится с более выраженным снижением ЧСС и АД у женщин, чем у мужчин, под их влиянием (M.J. Kendall, C.P. Quarterman, 1982).

Известны гендерспецифические особенности для некоторых блокаторов кальциевых каналов (D. Kang, D. Verotta, 2003). Эти лекарственные вещества подвергаются первичному метаболизму при прохождении через печень и являются субстратами для CYP3A4, активность которого у женщин выше, чем у мужчин (M.M. Cotreau, L.L. von Moltke, 2005). Соответственно у женщин более высокий клиренс и ниже сывороточная концентрация блокаторов кальциевых каналов, например нифедипина, чем у мужчин (M.E. Krecic-Shepard, K. Park, 2000). У женщин также выше клиренс верапамила при внутривенном введении. Клиренс верапамила замедляется у женщин с возрастом. Это объясняет, почему у пожилых женщин (старше 60 лет) снижение АД под его влиянием более эффективно, чем у молодых (от 20 до 30 лет) (J.B. Schwartz, H. Capili, 1994). Не установлено, имеет ли клиническое значение различие фармакокинетики блокаторов кальциевых каналов у мужчин и у женщин. Исследование АССТ установило, что при терапии амлодипином снижение АД более выражено у женщин, чем у мужчин. Этот эффект зависел от того, получала ли женщина заместительную гормональную терапию (R.A. Kloner, J.R. Sowers, 1996).

Эстрогены оказывают влияние на уровень ангиотензина II в плазме посредством механизма обратной связи. Соответственно женщины в пременопаузе демонстрируют меньшую активность РААС, чем женщины в постменопаузе. Это различие исчезает при проведении заместительной гормональной терапии. Кардиопротективный эффект эстрогенов частично может быть эффектом снижения активности РААС. Не установлено, изменяют ли эти гормональные влияния эффективность терапии ингибиторами АПФ. Побочные эффекты в виде кашля при терапии ингибиторами АПФ возникает чаще у женщин, чем у мужчин. Гендерспецифических различий по частоте встречаемости ангионевротических отеков или крапивницы не описано (F.J. MacKay, G.L. Pearce, 1999).

Дополнительным обоснованием к применению ингибиторов АПФ у женщин является тот факт, что у женщин быстрее, чем у мужчин, развивается гипертрофия левого желудочка (M.G. Глезер, 2005), а известно, что применение ингибиторов АПФ приводит к ее регрессу. Кроме того, у женщин чаще, чем у мужчин, АГ протекает в рамках метаболического синдрома, а ингибиторы АПФ – метаболически позитивные препараты. А.С. Аметов, Е.В. Губина (1999) показали значительное увеличение уровня С-пептида, снижение уровня глюкозы в крови натощак, уменьшение уровня глюкозы в крови через два часа после еды и уровня гликозилированного гемоглобина под влиянием эналаприла (Берлиприла®). Это свидетельствует об

улучшении чувствительности печени к действию инсулина и снижении ИР на уровне периферических тканей.

Приведем результаты еще одного небольшого исследования (Е.А. Прохорович, А.Н. Адаменко, 2006), целью которого было оценить динамику АД в различные фазы менструального цикла у женщин репродуктивного возраста с АГ на фоне терапии эналаприлом (Берлиприлом®). В исследование было включено 16 женщин в возрасте от 32 до 45 лет (средний возраст $39 \pm 4,1$ лет) с АГ, имеющих физиологический менструальный цикл и нормальный гормональный фон. Все пациентки получали эналаприл (5–20 мг в сутки) в виде монотерапии. Ежедневно осуществлялось измерение АД. Динамика АД на фоне терапии эналаприлом показана на рис. 2. Статистически достоверного изменения АД в различные фазы менструального цикла выявлено не было, т. е. эналаприл оказывал эффективный гипотензивный эффект в различные фазы менструального цикла.

Особенности развития и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин нашли свое отражение в Рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, основанных на доказанном (AHA Scientific Statement. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women, 2004). В этих рекомендациях использован новый показатель – степень обобщения (возможность распространения данных научных исследований на женщин): 1 – вполне вероятно, что результаты распространяются на женщин; 2 – в определенной степени результаты распространяются на женщин, 3 – мало вероятно, что результаты распространяются на женщин, 0 – невозможно определить, распространяются ли результаты на женщин. Вероятно, этот подход в настоящее время является выходом из ситуации, так как не вызывает сомнений тот факт, что биологические и социальные различия между мужчинами и женщинами могут иметь существенное значение в развитии и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время этот факт необходимо учитывать при планировании научных исследований и разработке практических рекомендаций.

Рекомендуемая литература

1. Jochmann N., Stangl K. et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases // *Eur Heart J* 2005;26: 1585–1595.
2. Harris D.J., Douglas P.S. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute // *N Engl J Med* 2000;343:475–480.
3. Meibohm B., Beierle I., Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics // *Clin Pharmacokinet* 2002;41:329–342.
4. Conte M.R. Gender differences in the neurohumoral control of the cardiovascular system // *Ital Heart J* 2003;4:367–370.
5. Legato M. Gender and the heart: sex-specific differences in normal anatomy and physiology // *J Gend Specif Med* 2000;3:15–18.
6. Schwartz J.B. The influence of sex on pharmacokinetics // *Clin Pharmacokinet* 2003;42:107–121.
7. Cotreau M.M., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates // *Clin Pharmacokinet* 2005;44:33–60.
8. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? // *Am J Clin Dermatol* 2001;2:349–351.
9. Fischer M., Baessler A., Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system // *Cardiovasc Res* 2002;53:672–677.
10. Schunkert H., Danser A.H., Hense H.W., Derckx F.H., Kurzinger S., Riegger G.A. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women // *Circulation* 1997;95:39–45.
11. Stangl V., Baumann G., and Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women // *European Heart Journal* (2002) 23, 1738–1752.