

Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе

Е.И.Баранова, О.О.Большакова

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

Резюме. В статье суммированы данные литературы, касающиеся особенностей эпидемиологии, патогенеза и лечения метаболического сердечно-сосудистого синдрома у женщин в постменопаузе. Приведены результаты открытого рандомизированного исследования, в котором приняли участие 41 женщина с гипертонической болезнью (артериальной гипертензией I стадии), абдоминальным ожирением и климактерическим синдромом. Пациентки получали терапию моксонидином (0,4 мг/сут) и моксонидином в сочетании с заместительной гормональной терапией (17 β -эстрадиол и гидрогестерон). Продемонстрировано, что лечение моксонидином и моксонидином в сочетании с заместительной гормональной терапией способствует снижению артериального давления ("офисного" и по данным суточного мониторинга), а также улучшению некоторых показателей липидного спектра крови.

Ключевые слова: метаболический сердечно-сосудистый синдром, постменопауза, гипертоническая болезнь, климактерический синдром, моксонидин, заместительная гормональная терапия.

Metabolic cardiovascular syndrome in postmenopause

Ye.I. Baranova, O.O. Bolshakova

Summary. The paper summarizes the data available in the literature on the epidemiology, pathogenesis, and treatment of metabolic cardiovascular syndrome in postmenopausal females. It presents the results of an open-labeled randomized study covering 41 females with hypertensive disease (first-grade arterial hypertension), abdominal obesity, and menopausal syndrome. The patients received therapy with moxonidine, 0.4 mg/day, alone and in combination with hormonal replacement therapy (17 β -estradiol and didrogestosterone). Treatment with moxonidine alone and in combination with hormonal replacement therapy was demonstrated to promote blood pressure lowering and to improve some parameters of the blood lipid spectrum.

Key words: metabolic cardiovascular syndrome, postmenopause, hypertensive disease, menopausal syndrome, moxonidine, hormonal replacement therapy.

Изменение демографической структуры общества на рубеже XXI века привело к увеличению в популяции доли женщин старшей возрастной группы. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире около 500 млн женщин старше 50 лет и, следовательно, более трети своей жизни женщины проводят в постменопаузе. Менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Метаболический сердечно-сосудистый синдром встречается у 35–49% женщин в постменопаузе (NHANES III), и частота этого синдрома неуклонно увеличивается [1].

Критерии метаболического синдрома

Основными компонентами метаболического синдрома являются: инсулинорезистентность, артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО), дислипидемия, предрасположенность к тромбообразованию.

В 1998 г. группа экспертов ВОЗ предложила критерии метаболического синдрома, включающие:

1. Инсулинорезистентность, наличие которой основывается на выявлении хотя бы одного из перечисленных признаков:

- сахарный диабет типа 2,
- повышение уровня глюкозы крови натощак,
- нарушение толерантности к глюкозе,
- нарушение транспорта глюкозы в ткани при проведении эугликемического гиперинсулинового клэмп-теста у лиц с уровнем глюкозы в крови натощак менее 110 мг/дл или менее 6,1 ммоль/л.

2. Наличие не менее двух признаков из перечисленных ниже:

- артериальное давление (АД) от 140/90 мм рт. ст. и выше или прием антигипертензивных препаратов,
- гипертриглицеридемия (от 150 мг/дл и выше или от 1,7 ммоль/л и выше),
- снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности – ЛПВП (ниже 35 мг/дл или ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 39 мг/дл или ниже 1,0 ммоль/л у женщин),
- индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² или соотношение окружности талия (ОТ) к окружности бедер (ОБ) более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин,

- экскреция альбумина с мочой выше 20 мкг/мин или отношение альбумина к креатинину более 30.

В программе по лечению атеросклероза у взрослых, действующей в рамках Национальной образовательной программы США (АТР III), особое значение придается АО, диагностируемому при измерении окружности талия (более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин). Уровень АД \geq 130/85 мм рт. ст., глюкозы натощак от 110 мг/дл и выше, ХС ЛПВП ниже 50 мг/дл также являются критериями метаболического синдрома. Метаболический синдром диагностируется при наличии трех из перечисленных признаков и более.

С учетом метаболических изменений в менопаузе, по мнению В.П.Сметник [2], представляется обоснованным введение термина "менопаузальный метаболический синдром", в основе развития которого лежит дефицит половых гормонов. Этот синдром характеризуется быстрой прибавкой массы тела за короткое время (6–8 мес) и развитием АО после наступления менопаузы. По мнению A.Rapelli [3], именно наступление менопаузы вызывает увеличение массы тела у многих женщин в постменопаузе. В США АО встречается почти у половины женщин старше 60 лет [4].

Увеличение количества висцерального жира и развитие АО в менопаузе связано как с физиологическими изменениями, так и изменениями образа жизни [5].

Основные причины АО после менопаузы [2]:

- снижение активности липопротеинлипазы в жировой ткани бедренно-ягодичной области при одновременном ее повышении в абдоминальных и висцеральных адипоцитах;
- изменение баланса энергии – снижение скорости обменных процессов на фоне повышения аппетита и увеличения (относительного или абсолютного) поступления энергии с пищей;
- повышение тонуса симпатической нервной системы;
- снижение уровня женских половых гормонов;
- относительная гиперандрогения;
- усиленная глюкокортикоидная стимуляция;
- снижение уровня гормона роста.

АО является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) не только у мужчин, но и у женщин [6].

Очевидно, что именно висцеральное (андроидное) ожирение сочетается с инсулинорезистентностью, низким уровнем ХС ЛПВП, повышением уровня триглицеридов и коагуляционными нарушениями, свойственными метаболическому синдрому [7].

Висцеральная жировая ткань имеет высокую плотность β -адренорецепторов, андрогенных и кортикостероидных рецепторов и относительно низкую концентрацию α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Это определяет низкую чувствительность висцеральной жировой ткани к антилипидитическим эффектам инсулина, особенно в постпрандиальный период, что приводит к поступлению большого количества свободных жирных кислот в портальную систему, где они используются в качестве субстрата для синтеза триглицеридов и стимулируют глюконеогенез [8]. Свободные жирные кислоты активируют секрецию инсулина поджелудочной железой и тормозят утилизацию глюкозы мышцами, способствуя развитию гипергликемии [9].

С возрастом у женщин происходят изменения углеводного обмена, выражающиеся в снижении секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и нарушении периферической чувствительности к инсулину (инсулинорезистентность). Инсулинорезистентность ведет к развитию гиперинсулинемии, а высокий уровень инсулина в крови активирует симпатическую нервную систему, так как повышение симпатического тонуса приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и нарушает поступление глюкозы в скелетные мышцы. В постменопаузе частота сахарного диабета типа 2 составляет 10–20% в сравнении с 3–5% у женщин 40–50 лет [5, 10]. Общая частота встречаемости нарушений углеводного обмена (сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе) в постменопаузе может достигать 30% и более [11]. Важно подчеркнуть, что частым метаболическим нарушением у женщин в постменопаузе является значительное повышение уровня глюкозы в сыровотке крови после еды, в то время как уровень глюкозы натощак повышается незначительно [12].

По данным В.П.Сметник [2], заместительная гормональная терапия (ЗГТ) с использованием 17 β -эстрадиола способствует уменьшению массы тела, АО и инсулинорезистентности при менопаузальном метаболическом синдроме.

Дефицит эстрогенов в сочетании с АО способствует развитию дислипидемии у женщин. Наиболее характерные изменения липидограммы при метаболическом синдроме в постменопаузе: гипертриглицеридемия, низкий уровень и повышение концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [13]. Наличие данной триады у больных без сахарного диабета увеличивает риск развития ИБС в 35 раз. Применение ЗГТ в постменопаузе, как правило, вызывает благоприятные изменения липидного спектра, что было показано в многочисленных клинических исследованиях, в том числе и многоцентровых [14; PEPI, HERS, WHI]. Вместе с тем некоторые виды эстрогенов, входящих в состав ЗГТ, могут вызвать повышение концентрации триглицеридов [15], что необходимо учитывать у больных с метаболическим синдромом.

АО в постменопаузе часто ассоциируется с АГ. АГ – патология, лежащая в основе сердечно-сосудистого континуума, регистрируется у 30,1% женщин и встречается чаще, чем у мужчин [16]. Сопоставляя факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и женщин, страдающих сахарным диабетом и не различающихся по возрасту (средний возраст 59 лет), ИМТ (31,9 кг/м²) и частоте встречаемости АГ, выявили существенные половые различия. У женщин чаще встречался уровень АД выше 160/100 мм рт.ст. и отмечено более высокое систолическое АД [17].

Одной из причин повышения АД у женщин с гипертонической болезнью в постменопаузе является гиперин-

сулинемия. Косвенно об этом свидетельствует более высокий уровень базального инсулина у больных в постменопаузе, чем у больных в пременопаузе и в репродуктивном периоде [18]. Гиперинсулинемия при нормальном уровне глюкозы натощак свидетельствует о наличии инсулинорезистентности, свойственной метаболическому синдрому.

Гиперинсулинемия способствует развитию АГ, вызывая повышение концентрации натрия и кальция в гладкомышечных клетках артериол, повышая их чувствительность к прессорным субстанциям (катехоламинам и ангиотензину) и способствуя пролиферации гладкомышечных клеток артериол. Инсулин усиливает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, способствует задержке внутриклеточной жидкости [19]. Инсулинорезистентность способствует развитию дисфункции эндотелия, так как свободные жирные кислоты угнетают активность NO-синтазы [20].

Повышение АД на фоне ожирения нередко сопровождается повышением активности симпатической нервной системы [21]. Гиперсимпатикотония, по мнению J.Reckelhoff и A.Fortepiani [22], воздействует на почечный механизм регуляции АД и способствует активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Известно, что у тучных людей регистрируется высокая концентрация норадреналина в почках [22]. Кроме того, у больных ожирением нередко наблюдается синдром обструктивного апноэ во сне, что способствует усугублению АГ у больных с избыточной массой тела и ожирением [4].

Важная особенность АГ у женщин после менопаузы – большая частота повышенной чувствительности к хлориду натрия [23]. Ожирение также способствует развитию АГ [24]. Повышение АД в постменопаузе в какой-то степени обусловлено снижением уровня эстрогенов и прогестерона, а также относительным избытком андрогенов и альдостерона [25].

Сочетание АГ с другими составляющими метаболического синдрома значительно ухудшает прогноз больных. В частности, дислипидемия в сочетании с гипергликемией и гипертензией приводят к более раннему и быстрому развитию атеросклероза у больных с нарушениями углеводного обмена и АО [26]. Вследствие этого резко повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений: ИБС, церебральных осложнений и заболеваний периферических артерий [26]. Наличие сахарного диабета удваивает риск ИБС у мужчин и в 3 раза увеличивает вероятность этой патологии у женщин [27]. АГ ускоряет темпы прогрессирования микроангиопатий, свойственных сахарному диабету. Функция почек при сахарном диабете типа 2 в сочетании с АГ снижается на 13% в год, а у больных диабетом с нормальным уровнем АД – всего на 1% в год (ЖД.Кобалава, 2002).

Таким образом, патогенез метаболического сердечно-сосудистого синдрома у женщин в постменопаузе сложен, а сочетание его составляющих резко повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Следовательно, больные с метаболическим синдромом нуждаются в адекватном лечении.

Лечение метаболического синдрома в постменопаузе

Врачебная тактика при метаболическом синдроме должна быть направлена на устранение или уменьшение инсулинорезистентности и на коррекцию отдельных компонентов этого синдрома, которые являются модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений [28].

Поскольку многие препараты, используемые при лечении заболеваний, составляющих метаболический синдром, могут усугублять инсулинорезистентность, целесообразно применять лекарственные средства, не оказывающие отрицательного метаболического действия. Предпочтение следует отдавать препаратам, воздействующим положительно на различные компоненты

метаболического синдрома при обязательном сочетании с немедикаментозной терапией, что уменьшает количество применяемых лекарств и повышает приверженность пациенток к лечению.

Немедикаментозное лечение пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе должно быть направлено на снижение массы тела, уменьшение потребления поваренной соли и алкоголя, отказ от курения, повышение физической активности.

Ожирение – это наиболее раннее проявление метаболического синдрома, поэтому назначение низкокалорийной диеты и ограничение потребления жиров и высококалорийных углеводов – неперемное условие эффективной терапии этих больных [24, 29]. Подобная диета у пожилых женщин, по данным D.W. Jones (1996 г.), наряду с уменьшением массы тела приводит к снижению АД и усиливает эффект антигипертензивной терапии. Нормализация массы тела вызывает уменьшение атерогенных изменений липидного спектра крови (T.Markovic и соавт., 1998).

В исследовании DASH [30] был убедительно продемонстрирован гипотензивный эффект диеты с низким содержанием животных жиров и большим количеством овощей и фруктов. Ограничение потребления хлорида натрия может способствовать еще большему снижению уровня АД. По мнению P.Nestel и соавт. [31], низкосолевая диета особенно эффективна после наступления менопаузы, что косвенно свидетельствует о солечувствительности этой категории больных [25].

Особое значение в рационе женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе принадлежит сое. Этот продукт содержит фитогормоны, сходные по своей структуре с эстрогенами, и оказывает положительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, плотность костной ткани и способствует уменьшению проявлений климактерического синдрома [32].

Необходимость коррекции образа жизни у больных АГ доказана в исследованиях DASH, NHANES III. Вместе с тем программа DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) продемонстрировала, что модификация образа жизни не может заменить лекарственную терапию у большинства больных, но может снизить АД, повысить чувствительность больных к антигипертензивным препаратам и сыграть положительную роль в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений [4].

Сочетание АГ, ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии у одной больной повышает требования к медикаментозной терапии, которая, влияя на один из компонентов метаболического синдрома, не должна усиливать действие другого. При выборе антигипертензивного препарата необходимо учитывать его метаболические эффекты и не назначать препараты, понижающие чувствительность тканей к инсулину.

Известно, что многие β -адреноблокаторы, в частности атенолол и метопролол, снижают чувствительность к инсулину и ухудшают показатели липидного спектра [33–35]. Вместе с тем селективный β -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами небиволол, по мнению И.Е.Чазовой и В.Б.Мычки [36], метаболически нейтрален. При выборе лекарственной терапии следует учитывать тот факт, что у женщин наблюдается менее выраженный антигипертензивный эффект β -адреноблокаторов, чем у мужчин [37].

Мочегонные препараты оказывают отчетливое антигипертензивное действие у пациенток с гипертонической болезнью (ГБ) в постменопаузе [23]. Диуретики относятся к классу антигипертензивных препаратов, предотвращающих сердечно-сосудистые осложнения, а тиазидовые диуретики уменьшают риск развития остеопороза и переломов бедра и, по мнению ряда авторов, могут быть препаратами выбора в лечении пожилых женщин [38]. Вместе с тем тиазидовые диуретики, особенно при наличии метаболического синдрома, могут вызывать целый ряд неблагоприятных метаболических нару-

шений. Гидрохлортиазид в суточной дозе 25 мг ухудшает чувствительность тканей к инсулину, нарушает толерантность к глюкозе, повышает показатели гликемии у больных сахарным диабетом и оказывает неблагоприятное влияние на липидный обмен в виде повышения уровня общего ХС и триглицеридов [36, 39]. В недавно завершившемся исследовании NESTOR было показано, что тиазидоподобный диуретик индапамид ретард у пациенток с АГ и сахарным диабетом типа 2 оказывает выраженное нефропротективное действие [40]. Препарат не оказывает негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен [41].

Лекарственные средства, подавляющие активность системы ренин-ангиотензин-альдостерон, – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II являются не только метаболически нейтральными препаратами, но и снижают вероятность развития сахарного диабета у пациентов высокого риска развития этого заболевания [42, 43]. Кроме того, эти препараты оказывают выраженное кардиопротективное и нефропротективное действие (LIFE, RENAAL), что крайне ценно у больных с метаболическим синдромом.

Препарат выбора для лечения АГ у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе должен оказывать выраженное антигипертензивное действие, улучшать (или по крайней мере не ухудшать) метаболизм глюкозы и липидов, не усугублять инсулинорезистентность тканей, снижать активность симпатической нервной системы, не ухудшать симптомы менопаузы.

Учитывая тот факт, что в развитии метаболического синдрома основную роль играет инсулинорезистентность, для этих больных характерны активация симпатической нервной системы, а также наличие выраженных метаболических нарушений, одним из рекомендуемых классов антигипертензивных препаратов при этом синдроме являются агонисты имидазолиновых рецепторов.

Имидазолиновые рецепторы обнаружены в латеральном сетчатом ядре и в хромаффинной ткани надпочечников [44]. Селективные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, в частности моксонидин, рилменидин, наряду с эффективным антигипертензивным действием приводят к снижению инсулинорезистентности, активности симпатической системы, нормализации уровня глюкозы и улучшению показателей липидного обмена [36, 45].

Механизм действия препаратов этой группы определяется агонизмом в отношении I_1 -имидазолиновых рецепторов нейронов, расположенных в вентролатеральных ядрах продолговатого мозга. Вследствие этого агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов подавляют гиперактивность симпатической системы, следствием чего являются снижение АД и уменьшение частоты сердечных сокращений.

Убедительные доказательства дополнительного воздействия моксонидина на метаболизм глюкозы и инсулина были впервые отмечены В.А.Алмазовым и соавт. [28], которые описали уменьшение площади под кривой инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой у больных АГ. В плацебо-контролируемом исследовании, проведенном N.De Luca и соавт. [46], доказано, что лечение моксонидином вызвало улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину. Позже A.Sanjuliani и соавт. [47] продемонстрировали снижение содержания инсулина в плазме при проведении теста на толерантность к глюкозе у больных АГ без сахарного диабета, получавших моксонидин, а также установили корреляционную связь между снижением уровня инсулина и норадреналина в плазме.

Следовательно, терапия моксонидином уменьшает гиперинсулинемию, т.е. воздействует на основное звено патогенеза метаболического синдрома [44]. Механизм влияния моксонидина на состояние инсулинорезис-

тентности тканей в настоящее время до конца не изучен. Предполагаются как центральный, так и периферические эффекты препарата, обусловленные влиянием на имидазолиновые рецепторы в поджелудочной железе и других тканях. Кроме того, моксонидин повышает чувствительность инсулиновых рецепторов, оптимизирует процессы утилизации глюкозы, улучшает секрецию инсулина [44].

В настоящее время близко к завершению контролируемое клиническое исследование MARRIAGE, цель которого – сравнение влияния моксонидина и ингибитора АПФ рамиприла на уровень АД и гликемический контроль у лиц с избыточной массой тела и мягкой АГ, имеющих нарушение гликемии натощак.

Агонисты имидазолиновых рецепторов наряду с β -блокаторами являются симпатолитиками. Однако β -блокаторы действуют на периферические рецепторы, в результате чего также подавляется стимулированный инсулином транспорт глюкозы в скелетные мышцы (т.е. β -блокаторы нарушают чувствительность к инсулину). Агонисты имидазолиновых рецепторов, действуя на центральном уровне, снижают симпатическую активность, но не оказывают негативного влияния на чувствительность к инсулину.

Нами проведено открытое рандомизированное исследование, в которое включена 41 пациентка с гипертонической болезнью I и II стадии, с АГ I стадии в сочетании с АО I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м², от 88 см и более), с дислипидемией (ХС ЛПВП менее 50 мг/дл и/или ТГ 150 мг/дл и более) и с климактерическим синдромом. Возраст больных 54,3±0,6 года, длительность гипертонической болезни 6,1±0,3 года. Уровень систолического АД до начала лечения 151,4±1,2 мм рт. ст., диастолического АД – 96,2±1,9 мм рт. ст., ИМТ – 31,9±0,7 кг/м², ОТ составила 97±5 см, отношение ОТ/ОБ – 0,93±0,05. Больные были рандомизированы в две группы. 20 женщин принимали моксонидин (физиотенз, “Солвей фарма”, Германия) в дозе 0,4 мг в сутки. 21 больная получала со-

четанную антигипертензивную терапию моксонидином и ЗГТ препаратом “Фемостон 1/5” (“Солвей фарма”, Германия), состоящим из 1 мг 17 β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона перорально ежедневно. Терапия проводилась в течение 24 нед, антигипертензивный эффект оценивали через 4 и 24 нед.

Следует отметить хорошую переносимость моксонидина и фемостона 1/5. Лишь у 7 больных возникли негативные реакции, связанные с терапией: 6 пациенток отметили появление сухости во рту, одна больная – сонливость в дневное время. Побочные эффекты были выражены умеренно и прекратились через 7–14 дней терапии. Других побочных явлений у обследованных нами больных не было.

Тяжесть климактерического синдрома оценивали с помощью менопаузального индекса Курретман в модификации Е.В.Уваровой (Е.М.Вихляева, 2002). Модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) позволяет оценить нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы в баллах. У всех больных, включенных в исследование, наблюдались умеренно выраженные проявления климактерического синдрома (ММИ более 34 баллов). На фоне лечения моксонидином ММИ достоверно не изменился – 43,2±4,1 и 34,8±3,4 балла ($p>0,05$), а на фоне сочетанной антигипертензивной терапии и ЗГТ ММИ снизился с 44,6±3,7 до 19,7±1,2 балла ($p<0,01$) за счет уменьшения клинических проявлений всех синдромов: нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных. Следует отметить, что у большинства больных, получавших ЗГТ, уменьшились частота приливов, вестибулопатий, головных болей, а также потливость, раздражительность, плаксивость, атрофические изменения мочеполовой системы. У большинства женщин улучшились настроение, память, сон.

АД на фоне лечения моксонидином и на фоне сочетанной терапии моксонидином и фемостонем 1/5 через 4 нед снизилось до 139,1±1,4/84,1±1,7 и 140,2±1,7/88,6±1,5

Таблица 1. “Офисное” АД и показатели суточного мониторинга АД у больных на фоне лечения моксонидином и ЗГТ

Показатель	Моксонидин (n=20)		Моксонидин + ЗГТ (n=21)	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
мм рт. ст.				
САД	150,8±1,7	137,5±1,3*	152,1±1,6	138,2±1,5*
ДАД	96,9±1,9	82,5±1,8*	95,5±1,1	85,5±0,9*
САДс	128,1±1,6	122,0±1,3*	129,8±1,4	124,4±1,2*
ДАДс	82,4±1,2	76,5±1,3*	84,5±1,3	79,7±0,8*
САДд	131,7±2,2	124,7±1,6*	134,3±1,3	129,1±1,5*
ДАДд	85,7±1,3	79,1±1,4*	87,0±1,0	82,9±0,8*
САДн	123,7±1,6	118,5±0,9*	125,6±1,6	119,2±0,9*
ДАДн	79,1±1,3	73,2±1,0*	82,0±1,4	76,4±1,1*
%				
ИИ САДс	45,1±5,6	26,2±4,8*	47,7±4,4	26,6±2,9*
ИИ ДАДс	35,2±4,2	20,5±3,5*	42,4±4,0	24,0±2,9*
ИИ САДд	41,5±6,0	24,7±4,4*	44,9±3,8	29,6±3,0*
ИИ ДАДд	37,7±5,3	22,4±4,0*	42,7±3,2	28,9±2,8*
ИИ САДн	52,5±7,2	27,5±6,0*	50,2±5,6	22,0±3,1*
ИИ ДАДн	38,5±5,6	19,4±4,0*	39,4±5,7	18,7±3,2*

Примечание. * – $p<0,001$ по сравнению с исходными данными; САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД; с – сутки; д – день; н – ночь; ИИ – индекс измерений, характеризующий “нагрузку давлением”.

Таблица 2. Показатели липидного спектра крови на фоне лечения моксонидином и ЗГТ

Показатель	Моксонидин (n=20)		Моксонидин + ЗГТ (n=21)	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
ХС, мг/дл	218,3±9,2	219,4±9,3	202,2±5,4	188,2±3,5**
ХС ЛПВП, мг/дл	47,5±3,1	56,5±2,7*	45,9±1,3	52,8±1,7***
ХС ЛПОНП, мг/дл	32,7±4,6	33,4±5,8	29,6±2,2	28,3±1,9
ХС ЛПНП, мг/дл	140,5±8,5	135,1±10,1	117,7±7,0	110,6±5,0
ТГ, мг/дл	151,2±22,1	164,6±28,3	128,1±9,7	139,3±11,5**
КА	3,91±0,42	3,06±0,25*	3,48±0,17	2,67±0,13***

Примечание. * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ по сравнению с исходными данными; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ТГ – триглицериды.

мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Через 24 нед антигипертензивный эффект терапии сохранялся (табл. 1). Вместе с тем у 4 женщин (2 из них получали моксонидин и 2 – моксонидин в сочетании с ЗГТ) гипотензивный эффект через 4 нед лечения отсутствовал; этим больным была назначена комбинированная антигипертензивная терапия и из данного исследования пациентки были исключены.

Результаты 24-часового мониторинга АД свидетельствуют о том, что в обеих группах, получавших моксонидин и моксонидин в сочетании с ЗГТ, произошло достоверное снижение всех показателей, характеризующих среднесуточные значения АД, АД в дневные и ночные часы, а также индексы измерений, характеризующих “нагрузку давлением”.

Гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка – ИММЛЖ ≥ 110 г/м²) до начала лечения была выявлена у 17 (41,5%) больных с метаболическим синдромом. Нарушение диастолической функции левого желудочка, о чем свидетельствует снижение соотношения Е/А менее 1, выявлено до начала лечения у 33 (80,5%) пациенток. На фоне лечения моксонидином ИММЛЖ не изменился ($109,3 \pm 4,4$ и $110,3 \pm 3,5$ г/м²), ЗГТ также не привела к значимым изменениям этого показателя ($105,7 \pm 2,4$ и $106,2 \pm 2,5$ г/м²). У большинства больных, получавших моксонидин в сочетании с ЗГТ (94,7%), соотношение Е/А превысило 1, что свидетельствует об улучшении диастолической функции левого желудочка; в среднем этот показатель увеличился с $0,91 \pm 0,02$ до $1,04 \pm 0,01$ ($p < 0,001$).

Показатели липидного спектра крови на фоне терапии моксонидином изменились: повысилась концентрация ХС ЛПВП, а коэффициент атерогенности (КА) снизился (табл. 2). Сочетанная терапия моксонидином и ЗГТ привела к еще более значимым изменениям липидного спектра. Содержание общего ХС существенно снизилось, КА значительно уменьшился и у большинства больных нормализовался, а уровень ХС ЛПВП повысился в большей степени, чем на фоне монотерапии моксонидином. Однако на фоне ЗГТ у женщин повысился уровень триглицеридов, подобные последствия ЗГТ отмечали ранее и другие авторы. Другие биохимические показатели (уровень глюкозы крови натощак, содержание мочевого кислоты, калия, натрия и креатинина) на фоне лечения не изменились.

Таким образом, метаболический синдром – часто встречающаяся патология у женщин в постменопаузе, существенно повышающая риск развития сердечно-сосудистых осложнений и требующая коррекции. Одним из препаратов выбора для лечения гипертонической болезни у женщин с АО и дислипидемией в постменопаузе является агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин. Терапия моксонидином приводит к отчетливому снижению АД у пациенток с АГ I стадии и улучшению показателей липидного спектра. Сочетание моксонидина с ЗГТ 17β-эстрадиолом и дидрогестероном у больных с климактерическим синдромом не ухудшает антигипертензивной эффективности монотерапии и способствует еще более выраженным изменениям липидного спектра.

Литература

1. Ansell BJ. The metabolic syndrome in postmenopausal women. *Contemporary Ob/Gyn*. May 1 / <http://www.contemporaryobgyn.net>
2. Сметник ВЛ. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. *Consilium medicum, экстравагулск.* 2002; с. 3–6.
3. Rapelli A. Hypertension and obesity in menopause. *J Hypertens* 2002; 20: S26–S28.
4. Kaplan NM. Lifestyle modifications for prevention and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens* 2004; 6 (12): 716–9.
5. Григорян О.Р., Чернова Т.О., Андциферов М.Б. Инсулинорезистентность и патофизиологические аспекты старения женщин. *Коррекция инсулинорезистентности в семейной практике.* М., 2001.
6. Dagenais GR, Yi Q, Mann J et al. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 149: 54–60.
7. The European Consensus Development Conference 2002: Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas* 2003; 44: 66–82.

8. Подзолков ВЛ, Хомичкая Ю.В., Можарова ЛГ. Менопаузальный метаболический синдром как один из аспектов сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2004; 3 (6): 290–4.
9. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. *РМЖ.* 2001; 9 (2): 67–71.
10. Reaven GM, Reaven EP. Age, glucose intolerance, and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 286–90.
11. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 1989; 7: 464–74.
12. Weingard DL, Sinsheimer P, Barrett-Connor EL, McPhillip JB. Community-based study of prevalence of NIDDM in older adults. *Diabetes Care* 1990; 13 (Suppl. 2): 3–8.
13. Stevenson JC, Crook D, Godland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83–90.
14. Shulman LP, Yankov V, Ubi K. Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17 beta-estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: results of two multisenter, double-blind, randomized, controlled trials. *Menopause* 2002; 9: 195–207.
15. Collins P. Clinical cardiovascular studies of hormone replacement therapy. *Am J Cardiol* 2002; 90: 30F–34F.
16. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11–9.
17. McFarlane SI, Castro J, Kaur J et al. Control of blood pressure and other cardiovascular risk factors at diabetes practice settings: outcomes of care provided to diabetic women compared to men. *J Clin Hypertens* 2005; 7 (2): 73–80.
18. Ярнхс Е.В. Артериальная гипертония у женщин в климактерическом периоде: клинические особенности, состояние дофаминергической активности и инсулинорезистентности. *Обновление гипотензивной терапии.* Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2000.
19. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514–20.
20. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ.* 2001; 2: 56–61.
21. Estler M, Rumaner M, Wiesner G et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance. From obesity to diabetes. *Amer J Hypertens* 2001; 14: 304S–309S.
22. Reckelhoff J, Fortepiani A. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 918–23.
23. Маслова НЛ, Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб: Изд-во СПбГМУ, 2000.
24. Пожежева А.В. Диетологические аспекты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с избыточной массой тела. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2004; 3 (6): 295–8.
25. Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин в постменопаузе: особенности клинических проявлений, патогенеза и лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 1998.
26. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
27. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120–6.
28. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд-во СПбГМУ, 1999.
29. Москвичева Ю.Б. Питание в период менопаузы. *Качество жизни. М. Медицина.* 2004; 3 (6): 82–4.
30. Vollmer WM, Sacks FM, Appel LJ et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1019–28.
31. Nestel PJ, Clifton PM, Noakes M et al. Enhanced blood pressure response to dietary salt in elderly women, especially those with small waist: hip ratio. *J Hypertens* 1993; 11: 1387–94.
32. Messina M. Health and nutrition news about soy. *J Am Diet Ass* 2004; 4 (104): 517–8.
33. Haenni A, Litbell H. Treatment with a beta-blocker with beta 2-agonism improves glucose and lipid metabolic effect in essential hypertension. *Metabolism* 1994; 43: 455–61.
34. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489–94.
35. Giugliano D, Acampora R, Marfella R et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955–9.
36. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004.
37. Lewis CE. Characteristics and treatment of hypertension in women: a review of the literature. *Am J Med* 1996; 11: 193–9.
38. Cauley JA, Cummings Sr, Seeley DG et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures and falls: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1996; 156: 377–85.
39. Ames RP. Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors of coronary heart disease: possible alternative drug therapies. *Amer J Cardiol* 1983; 51: 632–8.
40. Marre M, Fernandez M, Garcia-Puig J et al. Value of natriuretic SR hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Hypertens* 2002; 20 (suppl. 4): S338.

41. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug safety* 2001; 24: 1155–65.
42. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf SE et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882–7.
43. Dablot B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervener Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1004.
44. Шевченко О.Л., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М.: Реафарм, 2004.

45. Julius S. Insulin, insulin resistance, and blood pressure elevation. *Arch Intern Med* 1993; 153: 290–1.
46. De Luca N, Izzo R, Fontana D et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000; 10: 1515–22.
47. Sanjuliani AF, Genelbu-Fagunde V, Barroso SC et al. Effect of an imidazole agonist on sympathetic activity and components of the insulin resistance syndrome in obese hypertensive Brazilian patients. *J Hypertens* 2002; 20: S206 (abstr).

Аспирин и первичная профилактика ишемической болезни сердца

П.С. Лагуа

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ, Москва

Первичная профилактика ишемической болезни сердца (ИБС) подразумевает комплекс вмешательств, в том числе и медикаментозных, направленных на предупреждение развития коронарных событий у лиц с установленными сердечно-сосудистыми факторами риска. Широкое внедрение практики первичной профилактики ИБС в развитых странах позволило снизить смертность от коронарных причин приблизительно на 25% в течение последних 30 лет [1]. Коррекция основных сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия – АГ, гиперлипидемия, курение, сахарный диабет, ожирение, малоподвижный образ жизни) остается важным направлением первичной и вторичной профилактики ИБС. Кроме того, в связи с установленной ролью активации системы гемостаза в развитии и прогрессировании атеросклероза и его осложнений представляется патогенетически оправданным назначение антитромботических препаратов как для лечения, так и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Аспирин остается наиболее доступным и широко распространенным антитромботическим препаратом, применяемым в целях вторичной и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты многочисленных контролируемых исследований и метаанализов убедительно продемонстрировали клиническую эффективность аспирина в отношении снижения частоты инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сосудистой смерти при вторичной профилактике у различных групп высокого риска [2]. В то же время целесообразность его применения при первичной профилактике остается спорной. В каких же случаях при коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска назначение аспирина может привести к дополнительному клиническому успеху?

Предположения, что регулярный прием аспирина может снизить риск развития ИМ и смерти от коронарных причин появились еще в 70-х годах [3–5]. Более подробные данные по применению аспирина с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний были получены по завершении пяти крупных контролируемых исследований: Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) и Primary Prevention Project (PPP) [6–10].

Physicians Health Study проведено в США среди 22 000 врачей-мужчин в возрасте от 40 до 80 лет в течение 5 лет [6]. Исследование было двойным слепым плацебо-контролируемым. Аспирин назначали в дозе 325 мг через день. Не было отмечено статистически значимого влияния аспирина на общую и сердечно-сосудистую смертность, в то же время риск развития нефатального ИМ снизился на 44%, $p < 0,00001$. Частота инсульта, в том числе и геморрагического, была несколько выше у принимавших аспирин в сравнении с плацебо. Следует отме-

тить, что риск развития ИМ среди мужчин моложе 50 лет был низким и составлял всего 0,1% в год, в то время как в группе от 60 лет и старше – 0,82% в год. В старшей возрастной группе назначение аспирина позволило избежать развития 4,4 ИМ на 1000 получивших лечение пациентов в год, тогда как в целом это снижение составило 1,9 на 1000 в год. Эффект аспирина также был выше у лиц с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, среди курящих и ведущих малоподвижный образ жизни.

British Doctors Study включало более 5000 врачей-мужчин в возрасте 50–78 лет, период наблюдения составил 6 лет, а доза принимаемого аспирина – 500 мг/сут [7]. Две трети пациентов получали аспирин, одна треть – нет. В данном исследовании аспирин не оказал достоверного влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность, а также на количество ИМ. Транзиторных ишемических атак у получавших аспирин было достоверно меньше, однако, как и в Physicians Health Study, наблюдали тенденцию к увеличению числа нефатальных инсультов.

Особенностью данных исследований было назначение достаточно высоких доз аспирина, что и явилось вероятной причиной увеличения общего числа инсультов, в том числе и геморрагических. Кроме того, не существовало специальных критериев отбора пациентов по наличию тех или иных факторов риска. В отличие от других исследований значительное число пациентов составляли лица старших возрастных групп.

В исследованиях ТРТ и HOT аспирин назначали в значительно меньших дозах – 75 мг/сут. В ТРТ [8] включены пациенты с сочетанием нескольких факторов риска ИБС, средний период наблюдения составил 6,3 года. Анализировали факторы курения, семейного анамнеза ИБС, а также значения индекса Кетле, уровня АД, содержания холестерина, фибриногена, активности VII фактора свертывания, на основании которых рассчитывали риск развития ИБС. Следует отметить, что в ТРТ риск развития сердечно-сосудистых событий был выше, чем в других исследованиях по первичной профилактике, и составлял 1,71% в год (в сравнении с Physicians Health Study и British Doctors Study, в которых значения ежегодного риска составляли 0,67 и 1,34% соответственно). Включены 5499 мужчин в возрасте от 45 до 69 лет, которым назначали: монотерапию варфарином (МНО -1,5) или аспирином 75 мг/сут, комбинацию варфарина с аспирином и плацебо. Общее количество фатальных и нефатальных ИМ + случаев коронарной смерти на монотерапии варфарином и аспирином снизилось приблизительно одинаково – на 20%, при комбинации варфарина с аспирином – на 34%, что было статистически значимо. Действие варфарина в основном было связано с уменьшением частоты фатальных случаев ИБС (39%), а аспирина – нефатальных (32%). Аспирин и варфарин не оказывали влияния на количество инсультов, в то же время