

Артериальная гипертензия и менопаузальный период

Остроумова О.Д.^{1,2}, Голобородова И.В.³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». Москва; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. Москва, Россия

Климактерический (менопаузальный) период — один из наиболее важных периодов в жизни женщины, отражающий естественное угасание репродуктивной функции. Текущие гормональные изменения и развивающиеся климактерические расстройства, инициируют формирование патологических состояний, оказывающих негативное влияние как на состояние здоровья и продолжительность жизни женщины, так и на ее качество. Сердечно-сосудистые заболевания — одни из наиболее распространенные патологические состояния. Артериальная гипертензия (АГ) — ключевой фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в разные периоды климактерия имеет различные клинико-патогенетические особенности, что необходимо учитывать при лечении. Индапамид, обладая выраженным антигипертензивным действием, органопротективными свойствами и метаболической нейтральностью, выступает как препарат выбора для моно- или комбинированной терапии женщин с АГ в разные периоды климактерия. Эффективное антигипертензивное и органопротективное действие, метаболическая

нейтральность и безопасность применения нитрендипина позволяют рекомендовать препарат для комбинированной терапии АГ у женщин в позднем менопаузальном периоде. Комбинация индапамида и нитрендипина может быть одной из наиболее эффективных для лечения АГ у женщин в позднем менопаузальном периоде. **Ключевые слова:** менопауза, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, индапамид, нитрендипин.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):115–127
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-115-127>

Поступила 26/06-2019

Рецензия получена 08/07-2019

Принята к публикации 09/07-2019



Hypertension and menopause

Ostroumova O. D.^{1,2}, Goloborodova I. V.³

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow; ³Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow, Russia

The climacteric period (menopause) is one of the most important periods in a woman's life, reflecting the natural extinction of the reproductive function. Current hormonal changes and developing menopausal disorders initiate the formation of pathological conditions that have a negative impact on both the health and expectancy of life and its quality. Cardiovascular diseases are one of the most common pathological conditions. Arterial hypertension (AH) is a key risk factor for the development of cardiovascular diseases, in different periods of menopause has various clinical and pathogenetic features that must be considered during treatment. Indapamide have pronounced antihypertensive effect, organ-protective properties and metabolic neutrality. It is drug of choice for mono- or combination therapy for women with hypertension during different periods of menopause. Effective antihypertensive and organ-protective action, metabolic neutrality and safety of nitrendipine use allow us to recommend this drug for combination therapy of hypertension in women in distant menopause.

The combination of indapamide and nitrendipine may be one of the most effective tools for hypertension treating in women in distant climacteric period.

Key words: menopause, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, arterial hypertension, indapamide, nitrendipine.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):115–127
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-115-127>

Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Goloborodova I. V. ORCID: 0000-0003-4583-6330.

Received: 26/06-2019 **Revision Received:** 08/07-2019 **Accepted:** 09/07-2019

β-АБ — β-адреноблокаторы, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ЗГТ — заместительная гормональная терапия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, ИСАГ — изолированная систолическая АГ, КЖ — качество жизни, КС — климактерический синдром, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое АД, САС — симпатoadrenalная система, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, ЦНС — центральная нервная система.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Тел.: +7 (903) 169-68-28

[Остроумова О. Д. — ¹д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ²зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Голобородова И. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, ORCID: 0000-0003-4583-6330].

Проблема сохранения женского здоровья — одна из основных медико-социальных проблем в любом цивилизованном государстве и обществе. Женский организм представляет собой уникальную, постоянно обновляющуюся и изменяющуюся систему, направленную на выполнение основной биологической функции — материнства. Таким образом, репродуктивный период в жизни женщины рассматривается как один из наиболее важных, особенно в условиях сложившихся неблагоприятных демографических тенденций, имеющих место в большинстве цивилизованных стран. Однако вопрос сохранения здоровья женщин в пострепродуктивном периоде является не менее значимым.

Известно, что климактерический период, характеризуя неотвратимое и необратимое угасание репродуктивной функции женского организма, является одним из важнейших и ответственных периодов жизненного пути женщины. Те же демографические тенденции демонстрируют не только рост (женщины живут на 6–8 лет дольше мужчин), но и прогрессивное старение женской популяции [1]. Известно, что численность населения в возрасте >60 лет, по сравнению с другими возрастными группами, растет быстрее (на ~3% в год) [2]. Данная демографическая тенденция, согласно прогнозам экспертов Организации объединенных наций, черевата тем, что к 2050г при средней общемировой продолжительности жизни для обоих полов, равной ~77 годам, 1/5 населения планеты будет в возрасте >60 лет, из них численность женского населения земного шара этого возраста будет приближаться к 1 млрд [3]. В целом же прогнозируется, что к 2025г 46% женщин всего мира будет находиться в возрасте >45 лет. Ожидаемая продолжительность жизни для женщин РФ к 1 января 2018г составила 77,06 лет, при этом, большинство (53%) женского населения России пребывали в возрасте ≥40 лет [4].

Однако, несмотря на общемировую тенденцию, характеризующую увеличение продолжительности жизни женщин, сроки наступления менопаузы практически не изменились, и составляют в среднем 49–50 лет. Таким, образом, на период постменопаузы приходится более трети жизни женщины. А с учетом роста продолжительности жизни и количества представительниц средних и старших возрастных групп, становится понятно, что все большее количество женщин будут находиться именно в этом периоде.

В настоящее время климактерический период крайне редко протекает бессимптомно. Совокупное воздействие факторов, характерных для данного периода: естественные процессы старения, влияние гормональных изменений, меняющийся психосоциальный статус, “багаж” соматических и нейропсихических заболеваний, накопленных к этому

периоду, вынуждает обращаться за медицинской помощью абсолютное большинство женщин. Известно, что до 85% женщин страдают от различных проявлений менопаузы [5]. Климактерический период, закладывая основу для развития многих патологических состояний, служит некой отправной точкой для их активного проявления, прогрессирования, развития осложнений, приводящих к преждевременной инвалидизации и смерти. Результаты большого количества исследований убедительно демонстрируют, что у женщин после наступления менопаузы значительно возрастает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета (СД), ожирения, остеопороза, нарушений урогенитальной сферы [6]. С этим периодом жизни женщины также связывают рост частоты развития ряда онкологических заболеваний: рак легких, молочных желез, колоректальный рак, рак яичников, поджелудочной железы, шейки матки, а также риск когнитивного снижения и деменции [1].

Однако климактерический период является не только медицинской проблемой, необходимо помнить о важной социальной составляющей этого периода, который, как правило, совпадает с периодом максимальной социальной активности женщины, расцветом ее творческой деятельности и высокой профессиональной востребованностью. В условиях климактерического периода, показатель качества жизни (КЖ) женщины будет играть особую роль в поддержании ее социальной активности. Необходимость осведомленности об особенностях течения, механизмах и рисках климактерического периода, продиктована потребностью в разработке и проведении комплекса лечебных и профилактических мероприятий, способствующих поддержанию КЖ, обеспечивающего максимально возможный уровень социальной адаптации женщины в период климактерия. А это, в свою очередь, будет способствовать обеспечению долговременной и активной роли женщины в жизни общества.

Климактерический (менопаузальный) период — дефиниция, проявления и последствия

При описании климактерического периода используется ряд терминов, отражающих различные периоды этапа старения репродуктивной системы женщины по рекомендациям Рабочей группы экспертов STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop, 2011). Выделяют период пременопаузы (менопаузальный переход), характеризующийся появлением нерегулярного менструального цикла с последующим нарастанием вариабельности его продолжительности, начинающийся в возрасте 40–45 лет и заканчивающийся с наступлением менопаузы. Следующий период — менопауза (стойкое прекращение менструаций) определяемая экспертами, как последняя спонтанная менструация

в жизни женщины, оцененная ретроспективно, спустя 12 календарных мес. аменореи, возраст наступления менопаузы колеблется в пределах 46–54 лет, средний возраст наступления менопаузы у женщин европеоидной расы составляет 51 год. Выделяют также перименопаузальный период, включающий в себя период пременопаузы и первые 12 мес. после последней спонтанной менструации. И, наконец, период постменопаузы — период, начинающийся от менопаузы (последней спонтанной менструации) и длящийся до конца жизни женщины, при этом, различают ранний постменопаузальный период, продолжительностью 5–8 лет, после наступления менопаузы и поздний постменопаузальный период [7].

Климактерический период, отражающий естественное угасание гормональной функции яичников и протекающий на фоне общего соматического старения женщины у большинства из них в пери-и/или постменопаузе имеет различные клинические проявления (климактерические расстройства) прогрессирующего физиологического дефицита эстрогенов, наиболее манифестные из которых объединены понятием климактерического синдрома (КС) или менопаузального синдрома — термина, используемого в зарубежной литературе. КС выявляют по разным данным у 40–80% женщин. При этом почти у половины женщин (51%) КС протекает с тяжелыми климактерическими расстройствами, у 33% из них выраженность климактерических расстройств носит умеренный характер и, лишь в 16% случаев отмечаются легкие проявления КС. У большинства (56%) женщин острые клинические проявления КС сохраняются в течение 1–5 лет, после их первого появления, у 26% их них преодолевают 5-летний рубеж, и лишь у 18% женщин исчезают в течение первого года [5, 8].

К числу наиболее значимых симптомов и последствий эстрогенного дефицита относят вегетоневротические проявления, урогенитальные нарушения, дистрофические изменения кожи, а также обменно-эндокринные нарушения с высоким риском развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), остеопороз, психологические нарушения, последовательность развития которых подчинена определенной хронологической закономерности, позволяющей разделить их на ранние, средние временные и поздние [8].

Первые признаки вегето-невротических признаков — приливы жара к лицу, голове и верхней половине туловища, ночная потливость, приступы ошутимого сердцебиения в покое, головокружения, головная боль, эмоциональная лабильность, раздражительность, бессонница, парестезии, быстрая утомляемость, появляются уже в перименопаузальном периоде, однако наибольшая частота их проявлений приходится на возраст 45–50 лет, т.е. границы

периодов пре- и постменопаузы [8]. Патогенез указанных нарушений в настоящее время связывают с гипоталамической дисфункцией и вегетативной “разбалансировкой”, обусловленной нарушением выработки нейротрансмиттеров (норадреналина и дофамина), участвующих в процессе терморегуляции [8, 9].

Частота развития урогенитальных расстройств климактерического периода достаточно велика и составляет ~30% женской популяции. Наибольшая частота развития урогенитальных нарушений приходится на возраст 55–60 лет (50% женщин периода климактерия), что позволяет отнести их к средним временным нарушениям периода климактерия. Однако с возрастом отмечается нарастание частоты развития урогенитальных нарушений, достигая 80% женской популяции. Появление урогенитальных расстройств обусловлено развитием атрофических процессов в эстроген-зависимых тканях нижних отделов мочеполовой системы, к которым относятся эпителиальные, мышечные, соединительно-тканые и сосудистые структуры нижней трети мочевого тракта, мышечный слой и слизистая влагалищной стенки, а также связочный аппарат органов малого таза и мышц тазового дна. К наиболее частым клиническим проявлениями урогенитальных нарушений относят зуд, жжение, сухость и гиперемия слизистых оболочек, диспареунию, рецидивирующие влагалищные инфекции, никтuriю, поллакиурию, а также дизурические явления и недержание мочи.

К средним временным симптомам климактерия относят и дерматологические изменения. Снижение образования коллагена соединительной ткани, обусловленное гипоестрогемией, сопровождается истончением кожи, ее морщинистостью, увеличивается частота опущений и выпадений половых органов, учащаются боли в суставах, появляется сухость, ломкость волос и ногтей, “сухость” глаз, нарушение глотания, а также снижение тембра голоса и усиление роста волос на лице, вследствие снижения антиандрогенного влияния эстрогенов [9].

К поздним проявлениям климактерических расстройств относят ССЗ: ИБС, артериальную гипертензию (АГ), а также остеопороз и деменцию [10].

Литературные данные свидетельствуют о том, что через 1–2 года после наступления менопаузы у 40% женщин европейского континента развивается остеопороз [8]. Однако несмотря на то, что скорость резорбции костной ткани возрастает уже в перименопаузе, наибольшая частота переломов, обусловленных остеопорозом, отмечается, как правило, через 10–15 лет после наступления менопаузы [8, 11], что ассоциировано с высокими показателями инвалидизации и смертности [12].

Когнитивное снижение и деменция также относятся к поздним проявлениям климактерических расстройств. Распространенность деменции у женщин средней возрастной категории крайне мала, однако после достижения 65-летнего возраста заболеваемость деменцией удваивается примерно каждые пять лет, а к 90 годам распространенность приближается к 40% [13].

Развитие когнитивного снижения и деменции связывают со снижением прямого и опосредованного протективного действия эстрогенов на центральную нервную систему (ЦНС). Известно, что эстрогены замедляют процессы апоптоза клеток ЦНС, повышая их выживаемость в условиях гипоксии, гипогликемии и интоксикации, улучшают кровообращение головного мозга, активизируют энергетические процессы и снижают митохондриальную продукцию свободных радикалов [14], участвуют в формировании когнитивных функций, а также уменьшают клинические проявления депрессии и других психических расстройств [15], способствуют уменьшению образования β -амилоида, накопление которого в клетках ЦНС является одной из причин формирования болезни Альцгеймера [15].

Таким образом, дефицит эстрогенов, сопровождаемый многочисленными изменениями в структурах ЦНС, проявляющимися в снижении объема головного мозга, уменьшении размера нейронов и количества дендритов, ускорении процессов дегенерации и апоптоза клеток ЦНС и нарушении адекватной работы нейротрансмиттерных систем [16], способствует снижению когнитивных функций и развитию деменции. Однако, говоря о природе когнитивного снижения в постменопаузальном периоде, нельзя не учитывать и вклад ССЗ, также активно развивающихся и/или прогрессирующих в этот период.

ССЗ по-прежнему остаются лидерами по уровню заболеваемости и смертности во всем мире. Специалисты Всемирной организации здравоохранения отчитались о 17,6 млн человек, умерших в 2016г от ССЗ, что составляет почти треть от всех случаев смертельных исходов в мире [17]. В России показатель смертности от ССЗ — ИБС и цереброваскулярных заболеваний (ЦВБ), в 2016г составил ~47,8% от всех случаев смерти. При этом показатели сердечно-сосудистой смертности у мужчин трудоспособного возраста (16 — 59 лет) выше, чем у женщин (16-54 лет) — 31,7% vs 22,8%, соответственно. Однако после наступления менопаузы показатели смертности от ССЗ у женщин увеличиваются, и становятся аналогичными показателям у мужчин [8, 18]. Если распространенность ССЗ в репродуктивном периоде составляет 8%, то в климактерическом уже 53%, при этом риск развития АГ увеличивается в 2 раза, ИБС в 3 раза, а инсульта в 7 раз [8, 19].

С каждым последующим десятилетием жизни частота смерти женщин от ССЗ возрастает в 3-5 раз. Известно, что ~31% смертельных исходов и 18% случаев инвалидизации для женщин в возрасте 50-69 лет приходится на ССЗ, при этом для возраста ≥ 70 лет соответствующие показатели составляют уже 54% и 39%.

Рост показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у женщин в климактерическом периоде обусловлен как прямым влиянием дефицита эстрогенов на сосудистую стенку: нарушение синтеза оксида азота; стимуляция открытия кальциевых каналов в мембранах гладкомышечных клетках сосудов; увеличение жесткости сосудистой стенки; увеличение образования коллагена в сосудистой стенке (изменение соотношения эластин/коллаген); пролиферация гладкомышечных клеток, так и опосредованным воздействием: перераспределение жировой ткани, метаболические, гемодинамические и провоспалительные изменения, ассоциированные с менопаузой, изменения в системе гемостаза.

Абдоминальное ожирение у женщин в менопаузе диагностируется в 5 раз чаще по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, и охватывает >50% представительниц менопаузального периода [10, 20]. Дефицит эстрогенов, способствуя перераспределению жировой ткани с накоплением центрального (висцерального) жира, закладывает основу для развития последующих метаболических нарушений, формирующих, в конечном счете, клиническую картину менопаузального метаболического синдрома (МС), компоненты которого и есть те самые факторы риска (ФР) развития ССЗ [21, 22]. Накопление абдоминальной жировой ткани, с одной стороны, сопровождается атерогенными изменениями в липидном спектре крови, а именно повышением триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и общего холестерина, а также снижением липопротеинов высокой плотности. С другой стороны, женщины в постменопаузе уже отличаются большей инсулинорезистентностью (ИР), запускающей целый комплекс метаболических нарушений, — гиперинсулинемию, гипергликемию натощак, нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 типа (СД-2), а наличие абдоминального ожирения только способствует проявлению и усугублению ИР. В свою очередь ИР и гиперинсулинемия играют самостоятельную, важную роль в развитии атерогенных нарушений липидного спектра крови, а также провоспалительных изменений (рост уровня фибриногена) и изменений в системе гемостаза — увеличение вязкости крови, гиперкоагуляция, увеличение агрегации тромбоцитов, повреждение эритроцитов [10]. Литературные источники свидетельствуют о том, что к моменту наступления менопаузы у 14-20% женщин развивается менопаузальный МС,

в то время как в возрасте ≥ 55 лет этот показатель составляет уже 35–49% [23, 24]. При этом вероятность развития СД-2 у женщин в возрасте >45 лет в 2 раза выше, чем у мужчин соответствующего возраста. В свою очередь, женщины с СД обладают более высоким риском развития ИБС, чем мужчины с СД — отношение рисков 14,4, 95% доверительный интервал (ДИ): 8,4–24,5 vs 2,9, 95% ДИ: 2,2–3,9 [25]. А относительный риск смерти от ИБС при наличии СД у женщин в ~ 2 раза выше, чем у мужчин (3,3 vs 1,9) [26]. Результаты исследования Framingham Offspring Study, включившего 2406 мужчин и 2569 женщин в возрасте 18–74 лет, продемонстрировали, что сочетание ≥ 3 метаболически связанных ФР ССЗ: гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности, ожирение, повышение систолического артериального давления (САД), оказывало большее влияние на прогноз у женщин, нежели у мужчин. Количество ФР ≥ 3 ассоциировалось с большим риском развития ИБС у женщин (5,90, 95% ДИ: 2,54–13,73) в сравнении с мужчинами (2,39, 95% ДИ: 1,56–3,36) [27].

Также необходимо учитывать наличие таких обратимых и необратимых ФР ССЗ, как генетическая предрасположенность, малоподвижный образ жизни и изменение пищевых привычек, курение, избыточное потребление алкоголя, стрессовые ситуации, которые часто имеют место у женщин в климактерическом периоде.

Известно, что АГ, рассматриваемая у женщин в постменопаузе как составляющая менопаузального МС, является одним из ключевых ФР ССЗ. Наличие АГ приводит к 10-кратному увеличению риска развития инфаркта миокарда и инсульта [10]. Информация, опубликованная [28] (2017), свидетельствует о том, что уровень САД ≥ 140 мм рт.ст. ассоциирован с развитием смертности и инвалидности в $\sim 70\%$ случаев. При этом наибольшее количество смертей, ассоциированных с уровнем САД, наблюдаемых в течение года, возникает вследствие ИБС (4,9 млн), геморрагических (2,0 млн) и ишемических инсультов (1,5 млн).

Эпидемиологические показатели свидетельствуют о том, что распространенность АГ у женщин в пременопаузе меньше, и составляет $\sim 55\%$ в то время, как в постменопаузе распространенность АГ увеличивается до 75%. Данные, представленные ~ 30 лет назад, показали, что снижение диастолического АД (ДАД) всего на 5 мм рт.ст. приводит к снижению риска инсульта на 40% и ИБС на 25% [29]. Однако только у 34% пациенток в периоде климактерия отмечается эффективное снижение показателей АД до целевых значений [30, 31].

Возникновение или прогрессирование АГ у женщин менопаузального периода обусловлено несколькими механизмами. С одной стороны — пря-

мое “ремоделирующее” влияние гипоестрогемии на сосудистую стенку, упоминавшееся ранее, с другой — дефицит эстрогенов сопровождается увеличением активности симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). На величину АД также оказывают влияние метаболические нарушения, развивающиеся у женщин в постменопаузе — абдоминальное ожирение, гиперинсулинемия. Большое значение имеет также снижение антиальдостеронового эффекта прогестерона, стимулирующего натрийурез путем снижения реабсорбции натрия в почечных канальцах.

Однако необходимо понимать, что различные периоды климактерия формируют характерные клинко-патогенетические особенности течения АГ. В пременопаузальном периоде АГ протекает на фоне выраженного вегетативного дисбаланса с характерным клиническим проявлением в виде КС. Активация САС, характерная для этого периода, способствует формированию гиперкинетического типа кровообращения, проявляющегося увеличением частоты сердечных сокращений, сердечного выброса при неизменном или незначительно повышенном общем периферическом сосудистом сопротивлении, что находит отражение в показателях АД, характерных для этого периода: превалирование увеличения САД при умеренном повышении ДАД. Для этого периода характерна высокая лабильность показателей АД и кризовое течение АГ [32, 33].

В постменопаузе же происходит постепенная трансформация гиперкинетического типа кровообращения в гипокинетический, с постепенно прогрессирующей активацией компонентов РААС, ростом общего периферического сосудистого сопротивления и значительным ростом как САД, так и ДАД, а также повышением чувствительности к хлориду натрия и склонности к отечному синдрому. Известно, что в постменопаузальном периоде АГ протекает на фоне превалирования эндокринно-обменных нарушений (абдоминальное ожирение, дислипидемия, ИР) и отличается более стабильными и высокими показателями АД, что в свою очередь способствует быстрому развитию и/или прогрессированию поражения органов-мишеней и развитию сердечно-сосудистых осложнений. В старшей возрастной группе женщин развивается изолированная систолическая АГ (ИСАГ) [32, 33].

Учитывая изложенное, становится понятно, что менопаузальный период является одним из наиболее напряженных и ответственных периодов в жизни женщины, требующих внимательного и профессионального отношения, как со стороны самой женщины, так и со стороны медицинских работников. Гормональная перестройка в периоде климактерия и обусловленные ей метаболические

изменения, инициирующие или провоцирующие прогрессирование уже имеющихся патологических состояний, ухудшающих КЖ женщины, требуют постоянного медицинского наблюдения. Причем наблюдение должно быть осуществлено, как в пре-, так и в постменопаузе, вне зависимости от формы и тяжести климактерических расстройств, а также наличия или отсутствия медикаментозной терапии [9]. Основной целью терапии в этот период является уменьшение выраженности клинических проявлений климактерия или предотвращение их возникновения, предупреждение развития осложнений и неблагоприятных последствий климактерического периода, улучшение КЖ, а также сведение к минимуму побочных эффектов лечения. И здесь очень важно иметь представление о, так называемом, “окне терапевтических возможностей” периода перименопаузы, открывающемся в пременопаузе и закрывающемся к окончанию ранней постменопаузы, времени, когда раннее выявление и коррекция ФР будущих патологических состояний имеют наибольший успех. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) играет здесь ведущую роль и имеет огромное профилактическое влияние на кардиометаболические ФР ССЗ, а также на урогенитальные расстройства, остеопороз и развитие переломов, депрессию [34].

Однако с течением времени такая возможность утрачивается, а необратимые метаболические и структурные изменения способствуют развитию различных хронических патологических состояний, требующих назначения специализированной терапии. ЗГТ здесь уже не играет ведущей профилактической роли, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ЗГТ уже не может быть рекомендована с целью профилактики ССЗ. Результаты исследования Women’s Health Initiative [35] показали, что у 8506 женщин (средний возраст 63,3 лет), получающих ЗГТ, отмечался на 29% больший риск развития ИБС и на 41% — инсульта. Таким образом, модификация образа жизни и медикаментозная терапия патологических состояний (ССЗ, ЦВБ, СД) в постменопаузальный период является основой профилактики развития осложнений и снижения риска летальности.

Далее целесообразно было бы более подробно осветить вопросы коррекции АГ в различные периоды климактерия, как одного из ключевых ФР развития ССЗ, сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности.

Пути коррекции АГ в различные периоды климактерия

Известно, что основной целью терапии АГ является максимально возможное снижение риска развития осложнений АГ — ССЗ, ЦВБ, хронической болезни почек, для достижения которой необходимо снижение показателей АД до рекоменду-

емых целевых значений, выявление и коррекция всех модифицируемых ФР: ожирение, дислипидемия, гипергликемия, курение и др., предупреждение или замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение выраженности поражения органов-мишеней, а также осуществление терапии уже имеющихся ССЗ, ЦВБ и заболеваний почек [36].

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) 2018г выделяют две доказанные стратегии, направленные на снижение АД: модификация образа жизни и лекарственная терапия. При этом специалисты отмечают, что модификация образа жизни: ограничение употребления алкоголя, ограничение потребления соли и другие диетические рекомендации, прекращение курения, снижение массы тела и регулярные физические нагрузки, способствуя снижению АД, лишь в ряде случаев приводит к снижению сердечно-сосудистых рисков. Таким образом, в большинстве случаев больным АГ также требуется назначение лекарственных средств [36].

Необходимо отметить, что в существующих рекомендациях отсутствует специальный раздел, посвященный особенностям антигипертензивной терапии женщин в периоде климактерия, а, следовательно, терапию необходимо осуществлять в соответствии с общими рекомендациями с учетом клинико-патогенетических особенностей АГ, характерных для этого периода, также учитывая особенности метаболического фона свойственного указанному периоду жизни женщины, наличие сопутствующих патологических состояний.

В соответствии с рекомендациями по лечению АГ ЕОК/ЕОАГ 2018г, целевым для всех категорий больных АГ является уровень АД <140/90 мм рт.ст., при условии хорошей переносимости у пациентов <65 лет АД следует снижать до <130/80 мм рт.ст. (IA), а у больных ≥65 лет — до 130-39 мм рт.ст. (IA). Целевые значения ДАД для всех пациентов с АГ составляют 70-79 мм рт.ст. (IIaB).

Также, согласно рекомендациям ЕОК/ЕОАГ 2018г, выбор лекарственных препаратов осуществляется по принципу равенства основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов ангиотензиновых рецепторов, антагонистов кальция (АК), β-адреноблокаторов (β-АБ) и диуретиков (тиазидных и тиазидоподобных) [36].

Однако, учитывая многочисленные метаболические нарушения, имеющие место у женщин уже в перименопаузальном периоде, абсолютное большинство которых является ФР ССЗ, а также то, что в постменопаузальном периоде АГ часто сочетается с поражением органов-мишеней и другими ССЗ, в большинстве случаев необходимостью станет использование комбинированной антигипертензив-

ной терапии. И современные клинические рекомендации по АГ лишь поддерживают данную терапевтическую стратегию, акцентируя внимание уже не на предпочтительности моно- или комбинированной терапии, а на выборе наиболее эффективной комбинации антигипертензивных препаратов [36].

К выбору препаратов, используемых в качестве антигипертензивной терапии в климактерическом периоде, предъявляется ряд требований: высокая антигипертензивная эффективность с учетом патогенеза — снижение активности САС, РААС, уменьшение реабсорбции натрия), пролонгированный антигипертензивный эффект (продолжительность действия в течение 24 ч, наличие кардио- и нефропротективных эффектов, метаболическая нейтральность — отсутствие влияния на углеводный и липидный обмены, отсутствие отягощающего влияния на КС [33, 37].

Учитывая патогенетические особенности АГ в климактерическом периоде, основу комбинации без сомнения должны составлять ИАПФ (блокаторы рецепторов ангиотензина) — один из наиболее широко используемых классов антигипертензивных средств с обширной доказательной базой, обладающие выраженным антигипертензивным и множественными протективными эффектами — вазо-, кардио- и нефропротективным, а также благоприятным профилем переносимости. При этом, с учетом клинко-патогенетических особенностей АГ в периоде климактерия, в комбинацию к ИАПФ предпочтительно назначать диуретики или АК. Тем более что, в соответствии с рекомендациями ЕОК/ЕОАГ 2018г, сочетание АК или диуретиков с ИАПФ является наиболее оптимальным для комбинации из двух препаратов [36].

Использование диуретиков в терапии АГ у женщин в периоде климактерия

Диуретики (тиазидные и тиазидоподобные), по-прежнему, остаются основой антигипертензивной терапии, эффективно предупреждая развитие ССЗ, их осложнений и смертности [38]. Именно диуретики должны выступать в качестве препаратов выбора, чаще в составе комбинированной терапии, для лечения АГ в разные периоды климактерия у женщин [33]. В исследовании, включившем 98705 женщин в возрасте 50-79 лет, 37,8% имели АГ, из которых 64,3% получали антигипертензивную терапию (14% из них в качестве монотерапии получали диуретики, 14% — ИАПФ, 16% — АК и 9% — β -АБ). В результате исследования было выявлено, что в сравнении с другими антигипертензивными препаратами, лучший контроль АД был ассоциирован с монотерапией диуретиками (целевые значения АД были достигнуты в 63% случаев терапии диуретиками, 57% — β -АБ, 56% — ИАПФ, 50% — АК) [31].

Однако известно, что антигипертензивный эффект тиазидных диуретиков, сочетается с неблагоприятным

воздействием на липидный и углеводный обмены, что является ограничением к их использованию у женщин, климактерический период которых отягощен менопаузальным МС или СД. Таким образом, с учетом принципа метаболической нейтральности, предпочтительным является использование тиазидоподобных диуретиков.

Одним из представителей группы тиазидоподобных диуретиков, имеющий обширную доказательную базу и многолетний опыт успешного применения, является индапамид (Индап), препарат, обладающий не только эффективным антигипертензивным, но и органопротективным действием, а также безопасностью при постоянном применении.

Исследование 2015г [39], рассматривавшее антигипертензивный эффект индапамида в сравнении с хлорталидоном и гидрохлортиазидом, путем ретроспективного анализа 14 клинических исследований, выявило, что индапамид обладает большим антигипертензивным эффектом при использовании в стандартных дозах по сравнению с хлорталидоном и гидрохлортиазидом. Так, на фоне терапии индапамидом было зафиксировано снижение САД в среднем на 5,1 мм рт.ст. (95% ДИ, -8,7 — -1,6; $p=0,004$), хлорталидоном на 3,6 мм рт.ст. (95% ДИ, -7,3 — 0,0; $p=0,052$), а гидрохлортиазидом на 3,3 мм рт.ст. (95% ДИ, -6,5 — -0,1).

Индапамид, обладая выраженным кардиопротективным действием, подтвержденным исследованием 1993г [40], зафиксировавшем 17%-е снижение индекса массы миокарда левого желудочка за 6 мес. использования препарата, способствует 23%-му снижению риска всех сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет при использовании препарата в дозе 2,5 мг/сут. [41].

Особого упоминания заслуживает также и церебропротективная активность индапамида. Одним из результатов исследования 2006г [42], в котором изучали особенности и динамику структурных изменений головного мозга у 212 пациентов с АГ в возрасте 40-60 лет на фоне антигипертензивной терапии, было обнаружено более выраженное улучшение перфузии мозга и более отчетливое уменьшение выраженности структурных признаков гипертензивной энцефалопатии у пациентов, принимавших индапамид, по сравнению с пациентами, принимавшими эналаприл. Таким образом, было выявлено, что церебропротективная активность индапамида в 2,6 раз превышает подобный эффект ИАПФ [42]. В свою очередь, выраженный церебропротективный эффект индапамида способствует 29%-му снижению риска повторного инсульта [41]. А комбинация индапамида с ИАПФ периндоприлом сопровождается уже 43%-м снижением риска развития повторного инсульта [43]. Кроме того, в исследовании PROGRESS (Perindopril protection against Recurrent Stroke Study) [43], изучавшем

эффекты комбинации ИАПФ — периндоприла и индапамида в дозе 2,5 мг, был продемонстрирован выраженный профилактический эффект в отношении развития когнитивных расстройств [43].

Обнаружено, что по выраженности нефропротективного эффекта (снижение альбуминурии при АГ в сочетании СД) индапамид сравним с каптроприлом и эналаприлом — снижение уровня альбуминурии с исходных 60 мг/мин до диапазона в 40–33 мг/мин, соответственно, через 12 нед. использования препаратов [44].

Огромное значение имеет также и продолжительность антигипертензивного действия индапамида, которая оценивается, как $24 + \tau$ [45]. Долговременный надежный антигипертензивный контроль позволяет избежать циркадных колебаний АД, в т.ч. избыточного снижения в ночное время и утренних подъемов, на которые приходится наибольшее количество случаев сердечно-сосудистых событий [46–48].

Метаболическая нейтральность, еще одно положительное свойство индапамида, имеющее особое значение при использовании препарата в условиях нарушения углеводного и липидного обменов, свойственных менопаузальному периоду [49]. Результаты отечественной исследовательской программы [50] показали положительное влияние индапамида замедленного высвобождения на углеводный и липидный обмены. В сравнении с контрольной группой, в группе индапамида ретард (доза 1,5 мг/сут.) значительно большее число участников достигли целевых значений гликемии натощак, а также постпрандиальной гликемии — 58% vs 49% в группе контроля. У пациентов группы индапамида ретард было отмечено более выраженное снижение индекса атерогенности [50].

Нельзя не отметить также и определенный натрийуретический эффект индапамида, проявляемый даже в минимальной дозе — 2,5 мг [51], что имеет важное значение, учитывая соль-чувствительный характер АГ у женщин в период климактерия.

Необходимо указать на эффективность индапамида в терапии ИСАГ. Уже упоминали о том, что именно этот тип АГ характерен для женщин старших возрастных групп позднего постменопаузального периода. При изучении в 2008г [52] эффектов антигипертензивной терапии, основанной на индапамиде, у 3845 больных (средний возраст $83,5 \pm 3,1$ года), 60,5% из которых составили женщины, было выявлено, что в снижение САД на 29,5 мм рт.ст. и ДАД на 12,9 мм рт.ст. в среднем через 1,8 лет сопровождалось достоверным снижением всех случаев инсульта на 30%–95% ДИ: -1 — 51 ($p=0,06$), на 39% — смертельных случаев инсульта — 95% ДИ: 1–62 ($p=0,05$), на 21% — смертности от любой причины — 95% ДИ: 4–35 ($p=0,02$), на 23% — смертно-

сти от сердечно-сосудистых событий — 95% ДИ: -1 — 40 ($p=0,06$) и на 64% — случаев сердечной недостаточности — 95% ДИ: 42–78 ($p<0,001$).

Использование АК в терапии АГ у женщин в периоде климактерия

Использование АК, производных дигидропиридинов, в терапии АГ у женщин наиболее оправдано в поздний менопаузальный период, т.к. назначение этого класса антигипертензивных средств, сопровождаясь активацией САС, способствует усугублению вегетативных проявлений КС. А развитие ИСАГ, формирующейся у женщин старших возрастных групп в позднем менопаузальном периоде, является прямым показанием для назначения АК. Наиболее оправданным также считается использование средних доз пролонгированных форм с замедленным высвобождением препарата [53].

В настоящее время второе поколение АК, производных дигидропиридинов длительного действия (амлодипин, фелодипин, нитрендипин иренидипин), нашло широкое применение в терапевтической практике, занимая одно из ведущих мест в терапии АГ. Высокая клиническая эффективность, небольшое количество противопоказаний к их назначению и хорошая переносимость — составляющие, по праву обеспечивающие отличную репутацию представителям группы.

Дигидропериридиновый АК нитрендипин (Нитремед) — один из представителей второго поколения АК, эффективная и безопасная антигипертензивная активность которого в сочетании с множественными органопротективными свойствами и хорошей переносимостью, обеспечили широкое применение препарата в клинической практике.

Выраженный и стойкий антигипертензивный эффект нитрендипина был продемонстрирован в исследовании Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe) [54], первом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности применения АК при АГ.

В исследовании были рандомизированы 2398 лиц в группу активной терапии и 2398 лиц в группу плацебо, в возрасте 60–98 лет (средний возраст — $70,2 \pm 6,7$ лет), 3138 из них были женщины (66,8%). Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе присутствовали у 1402 пациентов (29,9%). Исходное среднее САД было $173,8 \pm 10,0$ мм рт.ст. (от 160 до 218 мм рт.ст.), ДАД — $85,5 \pm 5,9$ мм рт.ст. (от 49 до 94 мм рт.ст.). В группе активной терапии исходно назначался нитрендипин (10–40 мг/сут.), при необходимости предполагалась комбинация либо замена нитрендипина эналаприлом (5–20 мг/сут.) и/или гидрохлортиазидом (12,5–25 мг/сут.).

К концу 2-летнего периода наблюдения было отмечено, что в группе активной терапии нитрендипином уровень САД снизился на 23 мм рт.ст., а ДАД на 7 мм рт.ст. с различием между группой активной

ИНДАП

индапамид

НИТРЕМЕД

нитрендипин

**АКТИВНОЕ
ДОЛГОЛЕТИЕ
БЕЗ ИНСУЛЬТА
И ДЕМЕНЦИИ
ВОЗМОЖНО**

Реклама



**УДАЧНАЯ КОМБИНАЦИЯ
С ВЫРАЖЕННЫМИ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМ
И ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫМ
ДЕЙСТВИЯМИ, МОЩНЫЙ
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫЙ
ЭФФЕКТ**

ЛП-003289 от 05.11.2015, П/№ 014238/01 от 18.08.2008

- Надежный контроль артериального давления¹
- Доказанные преимущества в снижении риска инсультов¹ и деменции²
- Способствуют увеличению продолжительности и качества жизни пациентов с артериальной гипертензией²

1. Staessen JA, et al. Lancet. 1997; 350:757-764.; PATS Collaborating Group, Chin Med J (Engl). 1995 Sep;108(9):710-7.; PROGRESS Collaborative Group, Lancet. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.
2. Forette F et al. Arch Intern Med. 2002; 162(18):2046-52.

ПРОПАНОРМ®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ
Пропафенона гидрохлорид



ЛС-001169 от 29.04.2011

Подробная информация о препарате
на сайте www.propanorm.ru

ВОССТАНОВИТ, СОХРАНИТ ПРАВИЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ

- Антиаритмический препарат 1С класса, успешно применяющийся при фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолиях*
- Рекомендован к применению всеми авторитетными кардиологическими сообществами*
- Имеет обширную доказательную базу в России:
ПРОМЕТЕЙ – многоцентровое национальное российское исследование – 2005-2007
ПРОСТОР – многоцентровое национальное российское исследование – 2009-2012
ПРОМЕТЕЙ-ИН(ИНСК) – многоцентровое национальное российское исследование – 2016-2018

* Рекомендации:

Клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», ВНОА, РКО, АССХ, 2012; Клинические рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии; «Диагностика и лечение нарушений ритма сердца и проводимости», 2013; Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS, 2016; Клинические рекомендации «Наджелудочковые тахикардии», ФГБУ НИИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2017; Национальные рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности», 2018.



ПРОПАНОРМ® инъекционный (1 упаковка – 10 ампул по 35 мг)

Купирующая доза из расчета 2 мг/кг, в/в в течение 10 минут, например: если вес пациента 70 кг, то ему необходимо 140 мг Пропанорма: 1 ампула – 35 мг, 140 мг / 35 мг = 4 ампулы (для одного пациента). При необходимости через 90–120 минут препарат можно ввести повторно. Максимальная суточная доза 560 мг.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Уполномоченный представитель производителя в России:
ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д.15, стр.1
Тел./факс: (495) 679-07-03

PRO.MED.CS
Praha a.s.

терапии и группой плацебо в 10,1 мм рт.ст. для САД (95% ДИ: 8,8-1,4) и 4,5 мм рт.ст. для ДАД (95% ДИ: 3,9-1). В группе активной терапии нитрендипином было отмечено 42%-е снижение риска фатального и нефатального инсульта ($p=0,03$), 31%-е снижение риска сердечно-сосудистых событий ($p<0,001$) и 27%-е снижение сердечно-сосудистой смертности ($p=0,07$).

Изучение показателей группы активной монотерапии нитрендипином ($n=1327$) выявило, что на фоне снижения САД в среднем на 12,9 мм рт.ст. (95% ДИ: 11,3-14,5) и ДАД на 5,7 мм рт.ст. (95% ДИ: 4,9-6,5), отмечается достоверное снижение риска общей смертности на 40%, сердечно-сосудистых событий на 39% и инсульта на 59% по сравнению с общей группой плацебо ($n=2398$).

Дальнейшее 2-летнее наблюдение за группой монотерапии нитрендипином ($n=1327$) продемонстрировало продолжительность и стабильность антигипертензивного действия препарата. Через 4 года после начала монотерапии нитрендипином различия между группами активной терапии и группой плацебо сохранялись и составили в среднем 10,7 мм рт.ст. (95% ДИ: 8,8-12,5) для САД и 4,7 мм рт.ст. (95% ДИ: 3,7-5,6) для ДАД. Сохранялись также различия в группах в отношении сердечно-сосудистых рисков. В группе активной терапии нитрендипином по сравнению с группой плацебо риск сердечно-сосудистой смертности был снижен на 41%-95% ДИ: 0-66 ($p=0,05$), всех сердечно-сосудистых событий на 33%-95% ДИ: 8-51 ($p=0,01$), сердечной недостаточности на 48%-95% ДИ: 0-73 ($p=0,05$) [54].

Исследование 1999г [55], осуществленное с использованием протокола исследования Syst-Eur, ставило целью изучение эффективности и безопасности антигипертензивной терапии АК нитрендипином пожилых (≥ 60 лет) пациентов с АГ с/без СД-2. Общее количество пациентов с СД-2 было равным 492, и составляло 10,5% от общего количества рандомизированных в исследование лиц ($n=4695$).

Анализ результатов 2-летнего наблюдения выявил, что в группе активной терапии нитрендипином лиц с АГ с/без СД-2 АД снижалось в одинаковой степени. В группе активной терапии лиц с АГ+СД-2 ($n=252$) по сравнению с группой плацебо ($n=240$) уровни САД и ДАД отличались на 8,6 и 3,9 мм рт.ст. Аналогичные показатели для САД и ДАД в группах лиц с АГ без СД-2 были 10,3 и 4,5 мм рт.ст., соответственно. Однако показатели сердечно-сосудистых рисков в группах активной терапии АГ у лиц с/без СД-2 значительно отличались. Если риск сердечно-сосудистой смерти у лиц с СД-2 в группе активной терапии снизился на 76% ($p=0,02$), то у лиц без СД-2 лишь на 13%, риск фатальных и нефатальных инсультов у лиц с СД-2 снизился на 73% ($p=0,13$),

у лиц без СД-2 — на 38%, а риск всех сердечно-сосудистых событий в группе лиц с СД-2 снизился на 69% ($p=0,01$), без СД-2 — на 28%. Полученные результаты продемонстрировали большую эффективность АК нитрендипина у пожилых лиц с АГ + СД-2, что делает его назначение пациентам этой группы особенно полезным [55].

Результаты исследования Syst-China (Systolic Hypertension in China), аналогичного исследованию Syst-Eur, проведенного на популяции больных в Китае, 4% из которых имели СД-2, показали, что через 2 года наблюдения в группе активной терапии нитрендипином отмечалось достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 39%, смертности от инсульта на 58%, и общей смертности на 39% по сравнению с группой плацебо [56].

Исследование Syst-Eur study интересно тем, что в нем осуществлялась целенаправленная оценка эффективности терапии нитрендипином в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов пожилого возраста (>60 лет) с ИСАГ и СД-2. В конце периода наблюдения (2 года) было отмечено снижение САД и ДАД в группе плацебо в среднем на 13 мм рт.ст. и 2 мм рт.ст., а в группе активной терапии — на 23 мм рт.ст. и 7 мм рт.ст., соответственно. При этом, по сравнению с группой плацебо, риск инсульта в группе активной терапии нитрендипином снизился на 65%-95% ДИ: -86 — -10 ($p=0,02$), всех сердечно-сосудистых событий на 61%-95% ДИ: -79 — -29 ($p=0,001$), а сердечно-сосудистой смертности на 70%-95% ДИ: -89 — -18 ($p=0,01$). Результатом исследования стал вывод о том, что использование нитрендипина с целью антигипертензивной терапии пожилых пациентов с ИСАГ+СД-2 способствует снижению риска сердечно-сосудистых событий, подтверждая его эффективность и преимущество для первоочередного использования при лечении ИСАГ у пожилых лиц с СД-2 [57].

Многочисленные органопротективные эффекты нитрендипина также были объектом изучения в клинических исследованиях. В одном из них 1992г [58], изучая влияние терапии нитрендипином на массу миокарда левого желудочка, отметили, что уже к 8 мес. терапии на фоне эффективного снижения АД индекс массы миокарда снизился со 150 ± 48 г/м² до 123 ± 34 г/м² с сохранением тенденции к дальнейшему снижению к 12 мес. наблюдения. А в исследовании 1997г [59] у пожилых пациентов (средний возраст 74 ± 7 лет) с ИСАГ было показано, что терапия нитрендипином (5 мг/сут.) в течение 12 нед. сопровождалась снижением САД со 167 ± 6 до 144 ± 11 мм рт.ст. и ДАД с 84 ± 12 до 76 ± 12 мм рт.ст., снижением показателя индекса массы миокарда левого желудочка — 155 ± 45 г/м² vs 135 ± 42 г/м², к сожалению, не достигнув достоверности, а также улучшением диастолической функции левого желудочка

и увеличением растяжимости аорты. Исследовательская группа в 2001г [60], проведя дополнительный анализ Syst-Eur study, обнаружила, что терапия нитрендипином пожилых лиц с ИСАГ+СД-2 сопровождалась снижением риска протеинурии на 71% ($p=0,04$).

Нейропротективный эффект нитрендипина был подтвержден в исследовании 1998г [61], изучавшем в рамках исследования Syst-Eur влияние антигипертензивной терапии на риск развития деменции. В результате исследования было выявлено, что на фоне терапии нитрендипином частота развития деменции уменьшилась на 50% — с 7,7 до 3,8 случаев на 1 тыс. пациентов-лет ($p=0,05$). В результате исследования был сделан вывод, что у пожилых людей с ИСАГ антигипертензивное лечение сопровождалось снижением частоты развития деменции, при этом лечение 1 тыс. пациентов с АГ антигипертензивными препаратами в течение 5 лет может предотвратить 19 случаев деменции [61]. Интересными представляются и результаты исследования 2008г [62], изучавшие влияние различных классов антигипертензивных препаратов на когнитивный статус 204 лиц в возрасте ≥ 85 лет. В результате исследования было отмечено — лишь класс АК была связана с существенным замедлением снижения когнитивных функций в течение 12 мес. наблюдения ($p=0,001$). Использование других классов антигипертензивных средств (ИАПФ, β -АБ, диуретики) не было связано с замедлением когнитивных функций ($p>0,3$) [62].

Еще одним важным качеством нитрендипина является его метаболическая нейтральность, что также нашло подтверждение в ряде исследований. В исследовании 1991г [63] было показано, что у инсулинрезистентных больных с АГ нитрендипин способствовал нормализации инсулинового ответа на провокацию глюкозой. Не было обнаружено отрицательного влияния на показатели липидного обмена [63]. Похожие результаты были получены и в исследовании 1991г [64], где сравнение показателей углеводного обмена в группах активной терапии нитрендипином и плацебо не выявило различий.

С целью оценки безопасности нитрендипина проанализированы в 1988г [65] результаты 61 клинического исследования, проведенного в США, с участием 1245 пациентов. Абсолютное большинство пациентов отметило хорошим профилем переносимости препарата, наиболее распространенными побочными эффектами были головная боль и отеки. При этом большинство из них носило легкий характер и не требовали отмены препарата и, как правило, развивались в начале терапии, исчезая при продолжении лечения. Серьезных неблагоприятных метаболических, гемодинамических и/или почечных реакций не наблюдалось. Исследователи отметили, что

на фоне терапии нитрендипином отмечалось быстрое, но плавное и, главное, устойчивое снижение, как САД, так и ДАД. Снижение АД сохранялось от 6 мес. до года без признаков формирования резистентности или тахифилаксии. Пол и раса не влияли на антигипертензивный эффект нитрендипина, однако у пациентов, как женщин, так и мужчин в возрасте ≥ 60 лет эффективность препарата была выше, чем у пациентов более молодого возраста [65].

Нитрендипин, проявляя сопоставимую с другими представителями класса (амлодипин, лерканидипин) антигипертензивную активность, отличается лучшей переносимостью. Тахикардия при терапии нитрендипином развивается на 20% реже, чем при терапии амлодипином, а развитие периферических отеков при применении нитрендипина возможно в начале терапии, при этом, что важно, отеки носят преходящий характер, что отражено в инструкции по применению препарата [66].

Заключение

Таким образом, климактерический период — естественный период угасания репродуктивной функции, характеризующийся развитием различных клинических расстройств, закладывающих основу для формирования серьезных патологических состояний — ССЗ, ЦВБ, СД, постменопаузальный остеопороз. ЗГТ, играющая решающую роль в перименопаузальном периоде, в периоде постменопаузы не может быть рекомендована с целью профилактики и лечения сопутствующих менопаузе клинических состояний, в т.ч. ССЗ и их осложнений, что требует соответствующего терапевтического воздействия. Медикаментозная терапия АГ у женщин в периоде климактерия, как одного из ключевых ФР развития ССЗ, сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности, подразумевает использование антигипертензивных лекарственных средств, обладающих высокой и стойкой антигипертензивной активностью и назначаемых с учетом особенностей патогенеза климактерического периода, а также наличия множественных органопротективных эффектов, метаболической инертности и благоприятного профиля переносимости. Индапамид, обладая эффективным и стойким антигипертензивным эффектом, кардио-, нефро- и церебропротективными свойствами, метаболической нейтральностью, хорошим профилем переносимости и выраженным натрийуретическим эффектом, является препаратом выбора для назначения женщинам с АГ в разные периоды климактерия, как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, в т.ч. при ИСАГ, формирующейся в поздней постменопаузе. Эффективный, продолжительный, стабильный,

сопоставимый с другими представителями класса антигипертензивный эффект, наиболее выраженный у лиц старших возрастных групп с ИСАГ в сочетании с СД-2, в совокупности с множественными органо-протективными свойствами (кардио-, нефро-, церебропротективное действие), а также метаболической нейтральностью и наиболее благоприятным профилем переносимости в группе, позволяет рекомендовать нитрендипин в качестве препарата выбора для лечения АГ у женщин в позднем менопаузальном

периоде в составе комбинированной терапии. Комбинация индапамида и нитрендипина может быть рекомендована, как одна из наиболее эффективных для лечения АГ у женщин в позднем менопаузальном периоде, особенно при формировании ИСАГ и в сочетании с СД-2.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Van Dijk GM, Kavousi M, Troup J, et al. Health issues for menopausal women: The top 11 conditions have common solutions. *Maturitas*. 2015;80(1):24-30. doi:10.1016/j.maturitas.2014.09.013.
2. Shcherbakova EM. The world's population is estimated by the UN 2017 revision. *Demoskop Weekly*. 2017;735-6. (In Russ.) Щербаклова Е.М. Население мира по оценкам ООН пересмотра 2017 года. *Демоскоп Weekly*. 2017;735-6. <http://demoscope.ru/weekly/2017/0735/barom01.php> (14 июня 2019).
3. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables*. 2017, Working Paper No. ESA/P/WP/248. https://esa.un.org/unpd/Wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf (14 June 2019).
4. Giotko OL, Ivanova AM, Lyubova GA, et al. Women and men of Russia. *Stat.sb. Zh56 Rosstat. M.*, 2018. p. 241. (In Russ.) Глотко О.Л., Иванова А.М., Любова Г.А. и др. Женщины и мужчины России. *Стат.сб. Ж56 Росстат. М.*, 2018. p. 241. ISBN 978-5-89476-459-7.
5. Pahomov AA, Ruhlyada NN, Bakina NN, et al. Psychophysiological features of women in menopause. *Scientific-theoretical journal Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2011;10(80):159-63. (In Russ.) Пахомов А.А., Рухляда Н.Н., Бакина Н.Н. и др. Психофизиологические особенности женщин в климактерическом периоде. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта*. 2011;10(80):159-63.
6. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-220. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
7. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-95. doi:10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
8. Balan VE, Vihlyayeva EM, Zajdieva YaZ, et al. Menopausal syndrome (clinical presentation, diagnosis, prevention and hormone replacement therapy). *M.:Medicina*, 1996. p. 64. (In Russ.) Балан В.Е., Вихляева Е.М., Зайдиева Я.З. и др. Менопаузальный синдром (клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия). *М.:Медицина*, 1996. p. 64.
9. Vihlyayeva EM. Postmenopausal therapy. Effects on menopause related symptoms, the course of chronic diseases and quality of life. *M.: MEDpress-inform*, 2008. p. 448. (In Russ.) Вихляева Е.М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни. *М.: МЕДпресс-информ*, 2008. p. 448. ISBN 5 98322 387 9.
10. Nedogoda SV, Barykina IN, Hripaeva Yyu, et al. Metabolic disorders in postmenopausal women and methods for their correction. *Lekarstvennyy vestnik*. 2014;3(55):10-8. (In Russ.) Недогода С.В., Барыкина И.Н., Хрипаева В.Ю., и др. Метаболические нарушения у женщин в постменопаузе и способы их коррекции. *Лекарственный вестник*. 2014;3(55):10-8.
11. Serov VN, Mihajlova OI, Blianova TV. Basic principles for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Russian Medical J*. 2009;16(17):9-16. (In Russ.) Серов В.Н., Михайлова О.И., Блинова Т.В. Основные принципы профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. *Русский медицинский журнал*. 2009;16(17):9-16.
12. Stevenson JC. A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: Impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement. *Maturitas*. 2011;70(2):197-205. doi:10.1016/j.maturitas.2011.05.017.
13. Henderson VW. Menopause, cognitive ageing and dementia: practice implications. *Menopause International*. 2009;15(1):41-4. doi:10.1258/mi.2009.009003.
14. Gonzalez M, Reyes R, Damas C, et al. Oestrogen receptor alpha and beta in female rat pituitary cells: an immunohistochemical study. *Gen Comp Endocrinol*. 2008;155(3):857-68. doi:10.1016/j.ygcen.2007.10.007.
15. Illovaikaya IA, Mihajlova DS. The effect of estrogen on the functional state of the central nervous system. *Bulletin of Reproductive Health*. 2008;3:4:25-8. (In Russ.) Иловайская И.А., Михайлова Д.С. Влияние эстрогенов на функциональное состояние центральной нервной системы. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2008;3:4:25-8.
16. Sherwin BB, Henry JF. Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. *Front Neuroendocrinol*. 2008;29(1):88-113. doi:10.1016/j.yfrne.2007.08.002.
17. Cardiovascular diseases. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (29 April 2019).
18. Ageeva LI, Aleksandrova GA, Zajchenko NM, et al. Health care in Russia. 2017: *Stat.sb.Rosstat. M.*, 2017. p. 170. (In Russ.) Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., и др. Здравоохранение в России. 2017: *Стат.сб.Росстат. М.*, 2017. p. 170. ISBN 978-5-89476-448-1.
19. Anichkov DA, Shostak NA, Zhuravleva AD. Menopause and cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2005;1(1):37-42. (In Russ.) Аничков Д.А., Шостак Н.А., Журавлева А.Д. Менопауза и сердечно-сосудистый риск. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2005;1(1):37-42. doi:10.20996/1819-6446-2005-1-1-37-42.
20. Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, et al. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause*. 2006;13:280-5. doi:10.1097/01.gme.0000177907.32634.ae.
21. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2404-11. doi:10.1210/jc.2003-030242.
22. Spencer CP, Goddard IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol*. 1997;11:341-355. doi:10.3109/09513599709152559.
23. Janssen I, Powell LH, Crawford S, et al. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med*. 2008;168(14):1568-75. doi:10.1001/archinte.168.14.1568.
24. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. *JAMA*. 2002;287(3):356-9. doi:10.1001/jama.287.3.356.
25. Howard BV, Cowan LD, Go O, et al. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. *Diabetes Care*. 1998;21:1258-65. doi:10.2337/diacare.21.8.1258.
26. Barrett-Connor EL, Cohn B, Wingard D, et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? *JAMA*. 1991;265:627-31. doi:10.1001/jama.1991.03460050081025.
27. Wilson PW, Kannell WB, Silbershatz H, et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;159:1104-9. doi:10.1001/archinte.159.10.1104.
28. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
29. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-38. doi:10.1016/0140-6736(90)90944-Z.
30. Staessen J, Ginocchio G, Thijs L, et al. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens*. 1997;11:507-14. doi:10.1038/sj.jhh.1000476.
31. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000;36:780-9. doi:10.1161/01.HYP.36.5.780.
32. Podzolkov VI, Bragina AE, Radionova VN, et al. Central and humoral mechanisms for arterial hypertension in women. *Systemic Hypertension*. 2015;1:76-82. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Радионов В.Н. и др. Центральные и гуморальные механизмы формирования артериальной гипертензии у женщин. *Системные гипертензии*. 2015;1:76-82.
33. Podzolkov VI, Bragina AE. Essential arterial hypertension in women or female arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(1):79-84. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е. Эссенциальная артериальная гипер-

- тензия у женщин или женская артериальная гипертензия. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):79-84.
34. Yureneva SV, Il'ina LM, Smetnik VP. Female reproductive system aging: from theory to clinical practice. Part 1. The endocrine and clinical characteristics of female reproductive system aging stages. *Obstetrics and gynecology*. 2014;3:21-7. (In Russ.) Юренева С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Ч. 1. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин. *Акушерство и гинекология*. 2014;3:21-7.
 35. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Womens Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33. doi:10.1001/jama.288.3.321.
 36. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
 37. Maslova NP, Baranova EI. Hypertensive disease in women. SPb.: SPbGMU, 2000. p. 214. (In Russ.) Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертензивная болезнь у женщин. СПб.: СПбГМУ, 2000. p. 214. ISBN 5-88999-029-2.
 38. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:195-211. doi:10.1097/HJH.0000000000000378.
 39. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension*. 2015;65(5):1041-6. doi:10.1161/hypertensionaha.114.05021.
 40. Senior R, Imbs JL, Bory M, et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22(6):106-10.
 41. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108:710-7.
 42. Karpov RS, Mordovin VF. Chronic forms of cerebrovascular disease in patients with arterial hypertension: frequency of detection, developmental dynamics, features of therapy. *Consilium medicum*. Diseases of the heart and blood vessels. 2006;3(1):17-21. (In Russ.) Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Хронические формы цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертензией: частота выявления, динамика развития, особенности терапии. *Consilium medicum*. Болезни сердца и сосудов. 2006;3(1):17-21.
 43. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
 44. Donnelly R, Molyneux LM, Willey KA, et al. Comparative effects of indapamide and captopril on blood pressure and albumin excretion rate in diabetic microalbuminuria. *The Am J Cardiology*. 1996;77(6):B26-30. doi:10.1016/S0002-9149(97)89237-5.
 45. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19:637-45. doi:10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x.
 46. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and nighttime systolic blood pressure in 9 cohorts of 13 844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:2332-40. doi:10.1097/HJH.0000000000000355.
 47. Roush GC, Papohunda J, Kostis JB. Evening dosing of antihypertensive therapy to reduce cardiovascular events: a third type of evidence based on a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16:561-8. doi:10.1111/jch.12354.
 48. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010;27:1629-51. doi:10.3109/07420528.2010.510230.
 49. Aubert I, Djan F, Rouffy J. Beneficial effects of indapamide on lipoproteins and apoproteins in ambulatory hypertensive patients. *Am J Cardiol*. 1990;65:77H-80. doi:10.1016/0002-9149(90)90349-6.
 50. Mychka VB, Chazova IE. Russian evidence-based medicine — the MINOTAVR program. *Consilium Medicum*. 2006;5(8):46-50. (In Russ.) Мычка В.Б., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина — программа МИНОТАВР. *Consilium Medicum*. 2006;5:46-50.
 51. Witczitz S, Kamoun A, Chiche P. A double-blind study in hypertensive patients of an original new compound, indapamide. *Curr Med Res Opin*. 1975;3:1-8. doi:10.1185/0300797509113637.
 52. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98. doi:10.1056/nejmoa0801369.
 53. Chukaeva II, Shurgaya MA. Features of the therapy of arterial hypertension in menopausal women. Diseases of the heart and blood vessels. 2006;2(2):29-32. (In Russ.) Чукаева И.И., Шургая М.А. Особенности терапии артериальной гипертензии у женщин в климактерическом периоде. *Болезни сердца и сосудов*. 2006;2(2):29-32.
 54. Staessen JA, Thijs L, Fagard RH, et al. Calcium Channel Blockade and Cardiovascular Prognosis in the European Trial on Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension*. 1998;32(3):410-6. doi:10.1161/01.hyp.32.3.410.
 55. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, et al. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*. 1999;340:677-84. doi:10.1056/NEJM199903043400902.
 56. Wang JG, Staessen JA, Gong L, et al. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):211-20. doi:10.1001/archinte.160.2.211.
 57. Safar M, Thijs L, Staessen JA. Syst-Eur study: analysis of the benefits of nitrendipine in hypertensive type 2 diabetics. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2003;96(7-8):768-71. PMID:12945220.
 58. Modena MG, Mattioli AV, Parato VM, et al. Effect of antihypertensive treatment with nitrendipine on left ventricular mass and diastolic filling in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19(1):148-53.
 59. Matsumoto M, Deng YB, Munehira J, et al. Effects of nitrendipine on left ventricular structure and function and aortic distensibility in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1997;58(2):117-26. doi:10.1016/S0011-393X(97)80121-X.
 60. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens*. 2001;19(3):511-9. doi:10.1097/00004872-200103000-00020.
 61. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *The Lancet*. 1998;352(9137):1347-51. doi:10.1016/S0140-6736(98)03086-4.
 62. Trompet S, Westendorp R, Kamper A, et al. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging*. 2008;29:306-8. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.006.
 63. Mancini M, Marotta T, Ferrara LA. Metabolic neutrality in nitrendipine therapy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;1:30-3. PMID:1723452.
 64. Paolisso G, Aceto E, Cennamo G, et al. Metabolic effects of nitrendipine. *Clin Ther*. 1991;13(6):695-8. PMID:1790544.
 65. Vanov SK, Pun EF, Taylor RJ. The safety of nitrendipine in the treatment of essential hypertension—a review of 61 clinical studies. *Angiology*. 1988;39(1):113-22. PMID:3277492.
 66. Grandinetti O, Feraco E. Middle term evaluation of amlodipine vs. nitrendipine: efficacy, safety and metabolic effects in elderly hypertensive patients. Clinical and experimental hypertension. 1993;15(1):197-210. PMID:8513310.