

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-09>

Влияние тройной гипотензивной терапии на ремоделирование сердца, безболевою ишемию миокарда при артериальной гипертензии с эстрогенодефицитом в пременопаузе

М. Хабибулина, кандидат медицинских наук
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург
E-mail: m.xabibulina@mail.ru

Тройная антигипертензивная терапия (амлодипин, индапамид, периндоприл) у женщин с артериальной гипертензией с эстрогенодефицитом в период пременопаузы может приостановить развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), дилатации левых камер сердца, положительно влияет на ремоделирование ЛЖ, уменьшает частоту безболевого ишемии миокарда.

Ключевые слова: кардиология, артериальная гипертензия, пременопауза, эстрогенодефицит, ремоделирование сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка, безболевая ишемия миокарда, амлодипин, индапамид, периндоприл, фиксированная комбинация, Трипликсам.

Для цитирования: Хабибулина М. Влияние тройной гипотензивной терапии на ремоделирование сердца, безболевою ишемию миокарда при артериальной гипертензии с эстрогенодефицитом в пременопаузе // Врач. – 2018; 29 (10): 32–37. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-09>

Клинические наблюдения свидетельствуют об изменениях сердечно-сосудистой деятельности при физиологических и патологических колебаниях уровня женских половых гормонов. Общебиологическая роль эстрогенных гормонов не ограничивается контролем формирования и регуляцией репродуктивной сферы женского организма, их влияние распространяется на все системы человека, включая сердечно-сосудистую [1]. Наступление пременопаузы – переломный момент в заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, что обусловлено рядом неблагоприятных изменений в организме женщины, развивающихся в условиях гормонального дисбаланса в данный период: повышение уровня АД, структурно-функциональная перестройка отделов сердца, изменение метаболизма в миокарде.

Известно, что указанные осложнения могут быть обусловлены снижением уровня эстрогенов, изменением уровня других гормонов, в том числе повышением активности фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [2, 3]. Низкий уровень эстрогенов и прогестерона может наряду с другими факторами способствовать развитию артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений в этот период [4].

Проведено достаточно клинических исследований, касающихся изменений в морфофункциональном состоянии сердца в зависимости от уровня эстрогенов у женщин в климактерии [5]. Немногочисленны и достаточно противоречивы данные, посвященные изменениям в структурно-функциональном состоянии левых отделов сердца у женщин в период пременопаузы [6–8]. С учетом нередкого прогрессирования сопутствующей АГ у женщин в климактерическом периоде (что вносит свой вклад в структурную перестройку левых камер сердца, связанную с дисбалансом половых гормонов), по нашему мнению, весьма актуально изучение особенностей геометрии камер сердца у женщин с АГ в период пременопаузы и определенными изменениями уровня половых гормонов (например, эстрогенов, в том числе эстрадиола, и ФСГ), что может иметь прогностическое значение.

У женщин с АГ в период пременопаузы повышена потребность гипертрофированного миокарда в кислороде, определяются дисбаланс между гипертрофированным миокардом и сетью коронарных сосудов, повышение внутримиекардиального давления в левом желудочке (ЛЖ) и др. При этом ишемические явления у женщин с АГ в данный период часто могут протекать в виде безболевой ишемии миокарда (ББИМ) – так называемой «немой» ишемии [9–11], при которой изменения сегмента *ST* не сопровождаются болевым синдромом. Существование эхокардиографических (ЭхоКГ) предвестников возникновения ББИМ в виде гипертрофии миокарда ЛЖ (ГМЛЖ) [12] обуславливают целесообразность мер по их коррекции.

Гипотензивная терапия существенно снижает риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин [13–20]. Однако большинство работ, касающихся проблем АГ у женщин среднего и старшего возраста, охватывают в основном постменопаузальный период [21, 22], в то время как доклимактерическому периоду уделяется значительно меньше внимания. Крайне мало данных, позволяющих выработать стандарты диагностики и лечения АГ у женщин в этот период. И хотя существует единое мнение об усилении проявлений гипертонии у женщин этого возраста, опубликованные сведения о течении АГ в пери- и постменопаузальном периоде в зависимости от уровня половых гормонов в крови неоднозначны.

В распоряжении врача в настоящее время имеется большое количество фармакологических средств, вызывающих при длительном лечении снижение пока-

зателей АД, обратное развитие гипертрофии, дилатации сердца, ББИМ. Наиболее эффективными из них признаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [16–18, 23, 24]. По данным литературы, имеет значение тип ремоделирования ЛЖ: бета-адреноблокаторы (БАБ) оказывает положительное гипотензивное действие при нормальной геометрии ЛЖ, ИАПФ – при ее концентрическом типе, антагонисты кальция и диуретики – при эксцентрической гипертрофии, комбинированная терапия – при смешанном типе [15, 20, 25].

Большинство пациенток с АГ нуждаются в назначении нескольких лекарств, что отмечено в европейских и национальных рекомендациях. Предпочтительны фиксированные комбинации и препараты, которые надо принимать 1 раз в день, что повышает приверженность больных лечению и в итоге способствует его большей эффективности [26]. Фиксированная комбинация (амлодипин, периндоприл, индапамид) эффективно применяется у больных с АГ высокого риска, при сопутствующей патологии, метаболическом синдроме [27].

Изменение гемодинамических параметров признано одним из важных факторов в развитии АГ, а их улучшение под влиянием терапии рассматривается как компонент, способствующий ее регрессии.

С учетом сказанного целью нашего исследования стало изучение влияния терапии Трипликсамом на ГМЛЖ, морфофункциональное состояние левых камер сердца и ББИМ у женщин с АГ с дефицитом эстрадиола в период пременопаузы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия с целью оценки влияния Трипликсама (ИАПФ периндоприл – 5 мг; диуретик индапамид – 1,25 мг; блокатор кальциевых каналов амлодипин – 5 мг, одноразовый прием) на ремоделирование ЛЖ и частоту эпизодов ББИМ были включены 45 женщин с АГ II стадии в период пременопаузы. Средний возраст обследованных – 47,70±2,38 года, длительность заболевания АГ – 5,07±1,59 года. Среднее систолическое АД (САД) у них составляло 155,97±6,30 мм рт. ст., диастолическое (ДАД) – 97,76±5,10 мм рт. ст.

Критериями включения в исследование были: АГ II стадии (ВОЗ/МОАГ); период пременопаузы (возраст 45–55 лет); нарушение ритма и характера менструаций; прогрессирующее снижение уровня эстрадиола (среднее значение – 0,21±0,05 пкг/мл) и повышение уровня ФСГ в сыворотке крови (среднее значение – 24,84±1,17 МЕ/мл) [4]; ГМЛЖ – ее критерием являлось наличие 2 из 3 показателей – гипертрофия стенок ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки – ТМЖП в диастолу и/или толщина задней стенки ЛЖ – ТЗСЛЖ в диастолу >1,1 см); увеличение массы миокарда ЛЖ: ММЛЖ – 210 г и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) >109 г/м² для женщин [28, 29].

Критерии не включения в исследование: возраст моложе 45 лет, аллергическая реакция или побочные явления, возникавшие на фоне приема любого компонента препарата (любой давности); участие пациента в другом исследовании в настоящее время; ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; дислипидемия; сахарный диабет; реноваскулярная патология.

Перед включением в исследование у всех женщин собирали полный анамнез, проводили физикальное исследование, измеряли АД методом Короткова, после чего пациенткам, предварительно соответствующим критериям включения и не имеющим критериев исключения, отменяли предшествующую антигипертензивную терапию (эта мера использовалась только у пациенток, регулярно принимающих гипотензивные препараты). Через 3–5 дней «чистого фона» больные начинали лечение Трипликсамом.

За критерий эффективности антигипертензивной терапии принимали снижение ДАД на 10%, или на 10 мм рт. ст., САД – на 15 мм рт. ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД на фоне терапии считали <140/90 мм рт. ст. [30]. При всех визитах контролировали АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали жалобы (если они были). АД клиническое определяли как среднее 3 измерений АД ручным сфигмоманометром в положении пациентки сидя после 10–15 мин отдыха до приема препарата в день визита, ЧСС – аналогичным образом по пульсу и аускультативно (дополнительно женщины вели дневники по АД, в которых фиксировали значения АД и ЧСС утром и вечером); контролировали состояние больных; регистрация ЭКГ проводилась 2 раза в месяц. Всем пациенткам выполняли ЭхоКГ-обследование с анализом структурно-геометрических показателей левых камер

сердца, оценкой систолической и диастолической функций ЛЖ до лечения и через 6 мес. Исследования осуществляли на ультразвуковом аппарате Acuson 128/XP 10 (США) векторным датчиком с частотой 2,5 Гц по стандартной методике. В соответствии с принципами R. Lang и соавт. [28, 29] выделяли следующие типы ремоделирования ЛЖ:

- концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ): ОТСЛЖ – 0,45 ед., ИММЛЖ <105 г/м² у женщин;
- концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ): ОТСЛЖ – 0,45 ед., ИММЛЖ – 105 г/м² у женщин;
- эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ): ОТСЛЖ <0,45 ед., ИММЛЖ – 105 г/м² у женщин.

С целью выявления ББИМ было проведено холтеровское мониторирование в амбулаторных условиях в течение 24 ч [30] на фоне полной отмены препаратов с использованием кардиомониторного комплекса «Кардиотехника» (ИНКАРТ-4000, Санкт-Петербург). Запись проводили в модифицированных биполярных отведениях. Анализ мониторинговой записи проходил на системе Инкарт-4000. ББИМ определяли в соответствии с дневниковыми записями об отсутствии болевого синдрома. За ишемию миокарда принимали горизонтальную или косонисходящую депрессию сегмента ST на ≥1 мм на расстоянии 0,08 мм от точки J или медленное косовосходящее снижение сегмента ST со снижением точки J на 2 мм продолжительностью >1 мин. Определяли общее количество эпизодов ББИМ в течение 1 сут; общую продолжительность эпизодов ББИМ (мин); суммарную величину смещения сегмента ST (мм).

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения (M±m). Различия считали достоверными при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных нами женщин к концу 2-недельного лечения показатели САД и ДАД достоверно снизились по сравнению с исходными, а к концу 4–6-й недели нормализовались и сохранялись на достигнутом уровне до конца наблюдения (соответственно 124,87±6,09 и 87,23±4,72 мм рт. ст.; p<0,001).

Результаты ЭхоКГ-обследования женщин, составивших клинические группы, свидетельствовали о наличии до начала терапии структурно-геометрических и структурно-функциональных особенностей левых камер сердца, а также признаков систолической и диастолической дисфункции.

Как видно из данных в табл. 1, выявлены увеличение средних значений толщины стенок и ИММЛЖ при умеренно выраженной дилатации и ЭхоКГ-признаки диастолической дисфункции ЛЖ. Под влиянием терапии Трипликсамом в целом наблюдались

Таблица 1

Гемодинамические эффекты лечения Трипликсамом у женщин с АГ с эстрогенодефицитом в менопаузе (M±m)

Показатель	До лечения	Через 6 мес
ИММЛЖ, г/м	133,12±2,57	78,300±2,004***
ТМЖП, см	1,28±0,01	1,21±0,01**
ТЗСЛЖ, см	1,30±0,01	1,20±0,03*
ОТСЛЖ, усл.ед.	0,460±0,002	0,430±0,007
МС	130,59±4,98	104,15±4,68**
КДО, мл/м	78,80±3,63	70,88±3,90**
КСО, мл/м	30,97±2,79	24,31±3,11**
Инт. А/инт. Е	1,82±0,02	1,62±0,01*
Инт. А/общ. инт. потока	0,70±0,03	0,62±0,04*

Примечание. КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ОТСЛЖ – относительная толщина стенки ЛЖ; инт. – интеграл; МС – миокардиальный стресс; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

диола как антагониста кальция. Снижение его уровня в крови ведет к увеличению трансмембранного тока ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудов и увеличивает концентрацию свободного кальция в их цитозоле. Это повышает периферическое сосудистое сопротивление, увеличивая постнагрузку, что приводит к увеличению массы миокарда, утолщению стенок ЛЖ и формированию его концентрической гипертрофии [1, 34].

Следует отметить, что при сопоставимой продолжительности АГ и практически равнозначном уровне сниженного эстрадиола у пациенток с АГ и дефицитом эстрадиола чаще регистрировались эксцентрические типы ремоделирования ЛЖ. Большой объем ЛЖ у таких пациенток мог свидетельствовать о более выраженном снижении его систолической функции. Наиболее высокими параметрами меридионального стресса в конце диастолы оказались у пациенток с АГ и концентрической ГМЛЖ, что свидетельствовало о более выраженных нарушениях у них диастолической функции ЛЖ (результат возрастного и эстрогенодефицитного влияния на релаксацию миокарда ЛЖ).

Это важно, так как снижение релаксационных свойств гипертрофированного миокарда влечет за собой повышение миокардиального напряжения стенки в диастолу, что снижает адекватность перфузии миокарда кровью, особенно субэндокардиальных слоев. С другой стороны, повышение миокардиального стресса, которое оказалось более выраженным у пациенток с эксцентрической ГМЛЖ, вызывает увеличение потребления кислорода сердечной мышцей. Описанное двойное действие повышения напряжения миокарда в сочетании со снижением устойчивости кардиомиоцитов к гипоксии и глубинными молекулярными процессами в миокарде при наличии эстрогенодефицита могло стать патофизиологической основой механизма ишемии миокарда с АГ.

Анализ частоты появления ББИМ у лиц с эстрогенодефицитом и АГ в менопаузу показал, что эпизоды ББИМ до лечения регистрировались практически у каждой 2-й обследованной (44,8%). После длительной терапии Трипликсамом, по данным холтеровского мониторинга ЭКГ, эпизодов ББИМ не отмечено в половине случаев. ББИМ сохранялась у 9 женщин, но на фоне проводимого лечения их суммарная продолжительность и глубина смещения *ST* достоверно уменьшились (до лечения — 32,25±9,50 мин, после лечения — 13,35±3,70 мин; $p < 0,05$; до лечения — 2,67±0,50 мм, после лечения — 1,1±0,3 мм).

Полученные данные свидетельствуют о том, что Трипликсам является высокоэффективным средством лечения АГ. У всех пациенток с АГ в период менопаузы использование этого препарата позволило получить хороший антигипертензивный эффект. Препарат положительно влияет на структурно-геометрические, систолические и диастолические показатели ЛЖ, ремо-

делирование левых камер сердца. Устранение критической массы ЛЖ при использовании данного препарата у пациенток с ГМЛЖ снижает частоту эпизодов ББИМ, обеспечивает антиишемический эффект.

Литература

1. Сметник В.П., Кулакова В.И. Руководство по климактерию / М., 2004; 687 с.
2. Скорнякова М.Н. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. Руководство для врачей / Екатеринбург, 2003; 384 с.
3. Хабибулина М.М. Кардиоваскулярный риск при эстрогенодефиците в доклимактерических периодах. Монография / Екатеринбург, 2014; 193 с.
4. Хабибулина М.М. Показатели структурно-функционального состояния сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией в период пременопаузы // Тер. арх. — 2011; 83 (12): 11–5.
5. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АГ у лиц старших возрастных групп. Монография / М.: ООО «МИА», 2005; 448 с.
6. Хабибулина М. М. Структурно-геометрические изменения левых отделов сердца, систолическая и диастолическая дисфункция у женщин с артериальной гипертензией в позднем фертильном периоде и период пременопаузы // Кардиол. и сердечно-сосуд. хирургия. — 2009; 2: 75–8.
7. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У. и др. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция у больных с артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца // Кардиология. — 2000; 3: 31–6.
8. Майчук Е.Ю., Юреньева С.В., Воеводина И.В. и др. Использование лизиноприла для лечения АГ у женщин после овариэктомии при климактерическом синдроме. Человек и лекарство: тез. Докл. X Росс. нац. конгр. / М., 2006; 256 с.
9. Хабибулина М.М. Способ диагностики развития безболевого ишемии миокарда у молодых женщин с эстрогенодефицитом с артериальной гипертензией в позднем фертильном периоде в зависимости от межгенных взаимодействий. Патент на изобретение RUS 2601381 от 16.07.2015.
10. Хабибулина М.М. Выявление безболевого ишемии миокарда на амбулаторном этапе у женщин с артериальной гипертензией и кардиалгией в период пременопаузы // Рос. кардиол. журн. — 2011; 6 (92): 14–8.
11. Хабибулина М.М. Сравнительная характеристика особенностей сердечно-болевого синдрома и безболевого ишемии миокарда у женщин с артериальной гипертензией в период пременопаузы в зависимости от суточного ритма артериального давления // Кардиол. и сердечно-сосуд. хирургия. — 2011; 4 (3): 55–60.
12. Хабибулина М.М., Андреев А.Н. и др. Способ диагностики развития безболевого ишемии миокарда у женщин с артериальной гипертензией в период пременопаузы в зависимости от функции эндотелия периферических артерий. Патент на изобретение RUS 2414850 от 07.09.2009.
13. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности лизиноприла при АГ под контролем суточного мониторирования АД // Проблемы женского здоровья. — 2007; 1 (2): 1–8.
14. Кисляк О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с систоло-диастолической АГ // Лечебное дело. — 2007; 2: 2–7.
15. Хабибулина М.М. Оценка влияния длительной терапии препаратами Экватор (амлодипин и лизиноприл) и Предицин (триметазидин) на ремоделирование сердца, безболевого ишемии миокарда у женщин с эстрогенодефицитом и артериальной гипертензией в менопаузе // Евразийский кардиол. журн. — 2014; 4: 54–60.
16. Хабибулина М.М. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла на состояние сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией в период пременопаузы // Кардиология. — 2013; 53 (2): 38–42.
17. Хабибулина М.М. Влияние комбинированного препарата (лизиноприл и гидрохлортиазид) на состояние сосудистого русла у женщин с эстрогенодефицитом // Лечащий врач. — 2013; 7: 115.
18. Хабибулина М.М. Структурно-геометрические изменения левого желудочка, эндотелий-зависимая вазодилатация периферических артерий, антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и заместительная гормональная терапия у женщин с артериальной гипертензией в менопаузе // Кардиоваск. тер. и профилактика. — 2011; 10 (2): 24–8.

19. Хабибулина М.М. Оценка влияния длительной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом на морфофункциональные показатели левого желудочка, дисфункцию эндотелия периферических артерий, безболевою ишемию миокарда у женщин с гипертонической болезнью в период пременопаузы // Кардиология. – 2010; 50 (1): 16–21.

20. Хабибулина М.М., Дмитриев А.Н. Способ оптимизации лечения женщин кардиотропной терапией и заместительной гормональной терапией при эстрогенодефиците с артериальной гипертензией в позднем репродуктивном периоде. Патент на изобретение RU 2648470 от 03.03.2016.

21. Schulman S., Weiss J., Becker L. et al. The effect of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients // New Engl. J. Med. – 1999; 322: 1350–6.

22. Zabalgoitia M., Rahman S., Haley W. et al. Comparison of left ventricular mass and geometric remodeling in treated and untreated men and women above 50 years of age with systemic hypertension // Am. J. Cardiol. – 2004; 80: 648–54.

23. Карпов Ю.А. Ингибиторы АПФ: от снижения АД до профилактики осложнений и улучшения прогноза // Сердце. – 2004; 4: 192–4.

24. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы АПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / М., 2005; 86 с.

25. Вебер В.Р., Рубанова М.П. и др. Эффективность небиволола, амлодипина у больных АГ женщин в постменопаузе с различными типами ремоделирования левого желудочка // Кардиоваск. тер. и профилактик. – 2006; 3 (6): 15–9.

26. Уметов М., Тилова Л. Динамика показателей центрального аортального давления и качества жизни больных артериальной гипертензией на фоне комбинированной гипотензивной терапии // Врач. – 2017; 1: 62–4.

27. Байда А., Позднякова О., Байда К. и др. Тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов при артериальной гипертензии // Врач. – 2017; 6: 38–40.

28. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.: ИД Видар-М, 2008; 512 с.

29. Lang R., Biering M., Devereux R. et al. Recommendations of chambers quantification // Eur. J. Echocardiography. – 2006; 7 (2): 79–108.

30. Ратова Л.Г., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике // Consilium Medicum. – 2004; 3 (13): 327–45.

31. Cuspidi C., Macca G., Michev I. Left ventricular concentric remodeling and extracardiac target organ damage in essential hypertension // J. Hum. Hypertens. – 2006; 16: 385–90.

32. Беленков Ю.Н. Ремоделирование ЛЖ: комплексный подход // Сердечная недостаточность. – 2005; 4: 161–3.

33. Cicalia S., Garderisi M., Caso P. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler // Eur. J. Echocardiogr. – 2006; 2: 135–42.

34. Маколкин В.И., Голикова Е.П., Чурганова Л.Ю. Допплерэхокардиографические показатели диастолической функции при прогрессировании ХСН // Сердечная недостаточность. – 2002; 4: 176–9.

IMPACT OF TRIPLE ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON CARDIAC REMODELING, SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA IN HYPERTENSION IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH ESTROGEN DEFICIENCY

*M. Khabibulina, Candidate of Medical Sciences
Ural State Medical University, Yekaterinburg*

Triple antihypertensive therapy (amlodipine, indapamide, and perindopril) for hypertension in premenopausal women with estrogen deficiency can stop the development of left ventricular (LV) hypertrophy and left heart chamber dilation, positively affect LV remodeling, and reduce the incidence of silent myocardial ischemia.

Key words: *cardiology, hypertension, premenopause, estrogen deficiency, cardiac remodeling, left ventricular hypertrophy, silent myocardial ischemia, amlodipine, indapamide, perindopril, fixed-dose combination, Triplixam.*

For citation: *Khabibulina M. Impact of triple antihypertensive therapy on cardiac remodeling, silent myocardial ischemia in hypertension in premenopausal women with estrogen deficiency // Vrach. – 2018; 29 (10): 32–37. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-09>*