

Применение лозартана у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией в периоде постменопаузы

Проф. д.м.н. Ткачева О.Н.* , д.м.н. Барабашкина А.В **,
к.м.н. Новикова И.М.* , к.м.н. Шарашкина Н.В.*

* ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития»

** Владимирская областная клиническая больница

Введение

На современном этапе интенсивно развивается и вызывает большой научно-практический интерес гендерная кардиология. Вместе с тем исследований гендерспецифических особенностей сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно у женщин, пока немного. В течение длительного времени женщин недостаточно активно включали в многоцентровые рандомизированные клинические исследования. Большинство контролируемых исследований в кардиологии проводилось среди мужчин с учетом их относительно ранней заболеваемости и смертности [1]. Исполнительный комитет Международного общества по менопаузе в итоговом документе, опубликованном в 2004 году, особо подчеркнул важность активизации клинических исследований по изучению влияния менопаузы, а также влияния заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на сердечно-сосудистую систему у женщин [2].

Артериальная гипертензия (АГ) у женщин в постменопаузе является одной из важных медицинских и социальных проблем [3-5]. В настоящее время средняя продолжительность жизни, социальная активность женщин увеличились, при этом треть своей жизни женщина проводит в постменопаузе, в состоянии эстрогенного дефицита. Примерно у каждой второй женщины в период постменопаузы имеет место АГ, также высока распространенность климактерического синдрома - от 26 до 48% [3-7]. После наступления менопаузы риск развития ССЗ значительно увеличивается и тесно связан с уровнем АД. Установлено, что у женщин с АГ, не получающих адекватную антигипертензивную терапию, риск ИБС увеличивается почти в 19 раз [8]. Гормональные сдвиги, происходящие у женщин в постменопаузе, способствуют развитию сопутствующих АГ факторов риска (дислипидемии, ожирения, инсулинорезистентности), что резко увеличивает риск новых ССЗ [4, 9]. Известно, что АГ занимает первое место

среди причин инвалидности и смертности от ССЗ в женской популяции РФ [10]. С позиции суммарного сердечно-сосудистого риска четко видны гендерные различия: среди женщин с АГ больше лиц как с минимальным, так и с очень высоким сердечно-сосудистым риском [11]. К сожалению, данные эпидемиологических исследований демонстрируют, что даже при своевременном выявлении факторов риска ССЗ, например АГ, женщины реже мужчин находятся под тщательным динамическим наблюдением и не получают активной адекватной терапии. В России удовлетворительно контролируют АД только 22,5% женщин [7]. Сочетанное применение антигипертензивных лекарственных средств и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на сегодняшний день остается малоизученным [2, 4]. В связи с изложенным выше весьма актуальным остается поиск оптимальных вариантов рациональной фармакотерапии АГ у женщин в постменопаузе, а также исследование эффективности комбинации антигипертензивной фармакотерапии и ЗГТ. Так как ключевым звеном патогенеза АГ у женщин в постменопаузе является выраженная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [12], блокаду РААС можно считать главным направлением фармакотерапии этой группы пациенток. Предпочтение при выборе лекарственного средства логично отдать антагонистам АТ₁ рецепторов к ангиотензину II (АРА), учитывая результаты ряда крупномасштабных исследований, продемонстрировавших выраженное антигипертензивное, органопротективное действие, нейтральное или позитивное влияние на метаболический статус и хорошую переносимость пациентами АРА, а также значимое снижение риска кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения препаратами этой фармгруппы [13-17].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности и безопасности АРА лозартана у женщин с эссенциальной АГ в периоде постменопаузы, получающих ЗГТ и не получающих ЗГТ.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 62 женщины с эссенциальной АГ в ранней постменопаузе. Критерии включения в исследование: возраст 45-60 лет, наличие эссенциальной АГ и климактерического синдрома, отсутствие адекватного контроля уровня АД на фоне назначенной ранее антигипертензивной терапии (АД > 140/90 мм рт. ст.). Критерии не включения в исследование: целевой уровень АД на фоне лечения антигипертензивными препаратами (АД < 140/90 мм рт. ст.), симптоматическая АГ, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, почечная и печеночная недостаточность, гемодинамически значимые врожденные и

приобретенные пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², тиреотоксикоз, заболевания крови, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, тромбозы в анамнезе, злоупотребление алкоголем, психические заболевания, онкологические заболевания, гистеровариэктомия, гистерэктомия, противопоказания к назначению АРА, лечение АРА на момент включения в исследование.

Пациентки были стратифицированы на две группы. В первую группу вошли 32 женщины с АГ, не получающие заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Вторую группу составили 30 женщин с АГ, которым ранее была назначена ЗГТ (17бета-эстрадиол 1,0 мг и дидрогестерон 5,0 мг) и на момент включения в исследование ее продолжительность составила 1-5 лет. Группы оказались сопоставимы по демографическим, клиническим характеристикам, а также по спектру получаемых пациентками антигипертензивных лекарственных средств (Таблица 1). Статистически значимо отличались группы только по значениям ИМТ.

Таблица 1

Характеристика пациенток, включенных в исследование

Параметры	I группа n=32	II группа n=30
Возраст, годы	47,9±2,2	48,4±2,4
Длительность АГ, годы	8,7±1,5	9,1±1,3
Длительность менопаузы, годы	2,7±0,8	3,1±0,6
ИМТ > 25кг/м ²	22 (68,8%)	7 (23,3%)*
Спектр антигипертензивных лекарственных средств		
Антагонисты кальция	10 (31,3%)	9 (30,0%)
Диуретики	17 (50,5%)	15 (50,0%)
иАПФ	8 (25,0%)	8 (26,7%)

*p<0,001

Всем женщинам (I и II группы) в схему ранее назначенной антигипертензивной фармакотерапии дополнительно включался лозартан (Блоктран, ОАО «Фармстандарт») в дозе 50 мг в сутки однократно. В тех случаях, когда целевой уровень АД не достигался после назначения лозартана в указанной дозе, через 2 недели дозу увеличивали до 100 мг в сутки. Дальнейшая модификация схемы лечения не осуществлялась.

Динамическое наблюдение на фоне лечения лозартаном продолжалось 6 месяцев. При включении в исследование, через 3 и через 6 месяцев от начала терапии лозартаном изучались уровни АД, глюкозы плазмы крови натощак, инсулина, калия, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, мочевины, а также уровень липидов плазмы крови: общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Суточное мониторирование уровня АД (СМАД), оценка эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии, исследование величины комплекса интима-медиа (ВКИМ) общих сонных артерий также выполнялись при включении в исследование, через 3 и 6 месяцев после назначения лозартана.

СМАД проводилось с помощью портативного прибора для мониторирования уровня АД фирмы VPlab (Нижний Новгород). Регистрационный диапазон прибора 40-280 мм рт. ст. Интервал измерений днем (08:00-23:00, период бодрствования) – 15 мин, ночью (23:00-06:00, период сна) – 30 мин. Установка режима регистрации и расшифровка данных производились с помощью специальной IBM-совместимой компьютерной программы.

Ультразвуковые исследования выполнены с помощью дуплексного сканирования в режиме цветового доплеровского картирования на аппарате «Vivid 7». Для оценки функции эндотелия использовали пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии. Диаметр плечевой артерии измеряли по видеозаписи в исходном состоянии и через 60 секунд после реактивной гиперемии, ЭЗВД оценивали как процент прироста диаметра сосуда. Измерение ВКИМ проводилось по общепринятой методике в дистальных отделах общих сонных артерий в трех точках задней стенки дистального сантиметра, границу ВКИМ оценивали между линиями, соответствующими внутреннему краю адвентиции и краю интимы, граничащему с просветом артерии.

Степень резистентности к инсулину оценивалась с помощью математической модели НОМА (Homeostasis Model Assessment) с определением индекса инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле: иммунореактивный инсулин мкЕД/мл × глюкоза плазмы натощак ммоль/л / 22,5. Наличие инсулинорезистентности определяли при НОМА-IR более 2,7.

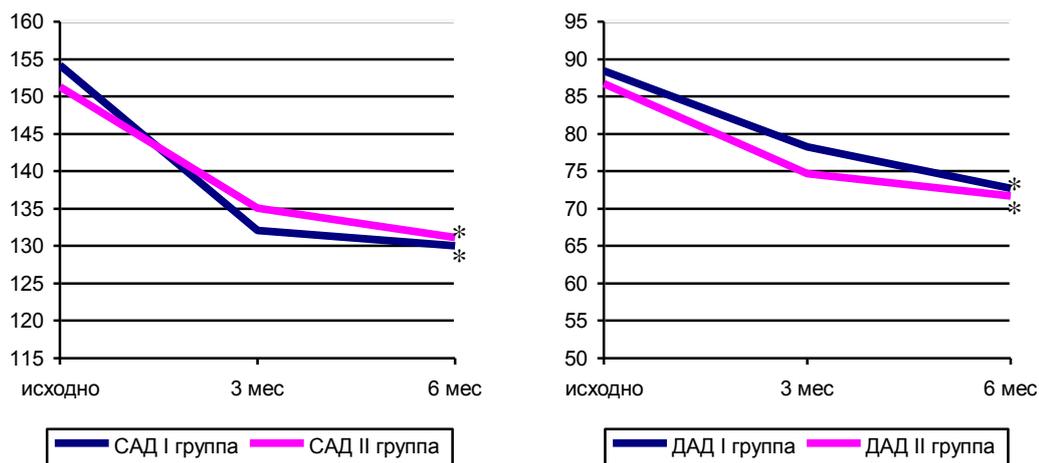
Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 6.0. Описательная статистика включала количество наблюдений в каждой группе (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), проценты. Для сравнения групп по параметрам распределений признака рассчитывали уровень статистической значимости (p), различия групп при p<0,05 считали статистически значимыми, при p<0,001 - статистически высокозначимыми.

Результаты исследования и их обсуждение

Переносимость лечения лозартаном была хорошей, различий по переносимости препарата между группами не выявлено. В ходе наблюдения пациентки отмечали субъективное улучшение самочувствия, ни у одной женщины не было зарегистрировано побочных эффектов и нежелательных явлений. В течение 6 месяцев из исследования выбыли 4 женщины в связи с неудовлетворительной комплаентностью (нерегулярным использованием назначенных лекарственных препаратов или в связи с тем, что не являлись на повторный визит), обследование закончили 58 пациенток.

Влияние терапии лозартаном на динамику уровня АД

В начале исследования группы статистически значимо не различались по средним значениям уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). Включение в схему антигипертензивной терапии лозартана оказало позитивное влияние на уровень АД у пациенток, в обеих группах в ходе лечения достигнуты целевые уровни АД (рисунок 1). Снижение значений САД и ДАД оказалось статистически значимым, наши данные сопоставимы с результатами плацебо-контролируемых и проспективных наблюдательных исследований, показавших, что лозартан обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект и снижает уровень САД на 10–20% и ДАД на 6–18% [15, 17-19]. Следует отметить, что во II группе (пациентки с ЗГТ) средняя доза лозартана на момент окончания исследования была ниже (72,9 мг/сут), чем в I группе (81,9 мг/сут). Результаты ряда клинических исследований продемонстрировали, что ЗГТ у женщин с АГ в постменопаузе оказывает антигипертензивное влияние, однако в настоящее время ведущие специалисты по проблеме не считают, что возможно эффективно контролировать уровень АД только с помощью ЗГТ [3, 5, 20]. Вместе с тем в доступной литературе есть единичные сообщения о том, что назначение пациенткам с АГ и климактерическим синдромом ЗГТ повышает эффективность антигипертензивной фармакотерапии [4, 21, 22].



* $p < 0,05$ - различия в сравнении с исходными значениями

Рисунок 1. Динамика уровня АД в ходе исследования

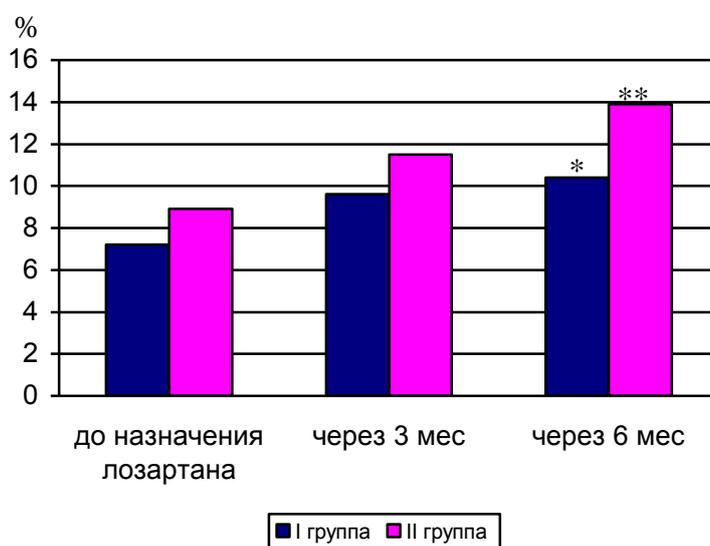
Влияние терапии лозартаном на ЭЗВД

Известно, что эстрогены оказывают прямое благоприятное воздействие на функцию эндотелия, «защищают» артериальную стенку от ремоделирования. «Быстрые», негеномные, эффекты эстрогенов обусловлены как эндотелийзависимыми (синтез оксида азота), так и эндотелийнезависимыми (воздействие на ионные каналы в качестве антагонистов кальция) механизмами. Негеномное влияние эстрогенов связано также с уменьшением синтеза эндогенных вазоконстрикторов - эндотелина-1, тромбоксана и катехоламинов. Долгосрочные, геномные, эффекты эстрогенов осуществляются через взаимодействие с эстрогенными рецепторами, способствуют улучшению эндотелиальной функции и формированию адекватной ответной реакции артериальной стенки на различные повреждающие воздействия, в том числе и на факторы риска ССЗ [23, 24].

Как и следовало ожидать, при включении в наше исследование признаки дисфункции эндотелия (ДЭ) были более выражены у пациенток, лечившихся только антигипертензивными препаратами (I группа, среднее значение ЭЗВД $7,2 \pm 1,4\%$), чем у женщин, получавших дополнительно ЗГТ (II группа, среднее значение ЭЗВД $8,9 \pm 1,6\%$) - рисунок 2.

В рекомендациях Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension, 2005, обращается внимание на клиническое значение ДЭ в связи с тем, что ДЭ является независимым предиктором ССЗ и их осложнений. Отмечено, что

исследование функции эндотелия полезно в клинической практике как для идентификации пациентов с риском ССЗ и их осложнений, так и для контроля за эффективностью фармакотерапии [25]. Изучение динамики ЭЗВД на фоне лечения лозартаном продемонстрировало выраженное позитивное влияние препарата на эндотелиальную функцию в обеих группах. Статистический анализ показал, что изменение средних значений ЭЗВД было значимым в I группе ($p < 0,05$) и высокозначимым во II группе ($p < 0,001$). Во второй группе, в отличие от первой, на момент окончания исследования среднее значение ЭЗВД возросло до $13,9 \pm 1,9\%$ и оказалось в пределах нормальных значений для женщин репродуктивного возраста (по нашим данным, нижняя граница нормы ЭЗВД для практически здоровых женщин 20-40 лет - 12,3%). Аналогичные результаты получены в двух недавно проведенных исследованиях в России и за рубежом. Положительное действие на функцию эндотелия у женщин с АГ и климактерическим синдромом в постменопаузе было более выражено в группах пациенток, получавших антигипертензивные препараты (нолипрел, ирбесартан) в сочетании с ЗГТ, чем у больных, получавших только антигипертензивную терапию [4, 21].



* $p < 0,05$ - различия в сравнении с исходными значениями

** $p < 0,001$ - различия в сравнении с исходными значениями

Рисунок 2. Динамика ЭЗВД в ходе исследования

Благоприятные эффекты АРА во многом связаны с нормализацией функции эндотелия. Экспериментальные данные свидетельствуют, что блокада AT_1 рецепторов нивелирует негативные эффекты ангиотензина II, в том числе приводит к снижению

продукции супероксидных радикалов и вазоконстрикторных субстанций, а стимулирующее действие AT_2 рецепторов способствует повышению локального синтеза оксида азота [26]. Клинические исследования у больных эссенциальной АГ подтвердили, что на фоне терапии лозартаном улучшается эндотелийзависимая вазодилатация артерий за счет увеличения синтеза NO [18, 27]. Именно благодаря двойному позитивному механизму действия на эндотелий АРА считаются особенно перспективными препаратами в отношении влияния на функцию эндотелия [13, 14]. Представляется, что такое мощное положительное воздействие на эндотелиальную функцию является очень важным для пациенток в постменопаузе, находящихся в состоянии дефицита эстрогенов и имеющих целый ряд факторов риска ССЗ (АГ, дислипидемия, инсулинорезистентность), истощающих функцию эндотелия.

Влияние терапии лозартаном на толщину комплекса интима/медиа

В начале исследования, до назначения лозартана, было установлено, что у пациенток с АГ, не получающих ЗГТ (I группа) средние значения ВКИМ сонных артерий, в соответствии с Рекомендациями ВНОК «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. IV пересмотр», превышали пороговый уровень (0,80 мм) для женщин 40-60 лет и составляли $0,84 \pm 0,07$ мм. Средние значения ВКИМ у женщин с АГ, получающих ЗГТ (II группа), находились на верхней границе возрастной нормы - оказались равными $0,80 \pm 0,06$ мм. Общеизвестно, что АГ является одним из важнейших факторов риска атеросклероза. При этом средние различия между ВКИМ сонных артерий у лиц с нормальным и повышенным уровнем АД не так уж велики и находятся в диапазоне 0,006-0,025 мм [28]. В случае присоединения к АГ других факторов риска ССЗ различия становятся более значимыми. Результаты исследования RHYLLIS продемонстрировали наличие четкой связи САД и пульсового давления со средними и максимальными значениями ВКИМ ($p=0,01$ и $0,001$ соответственно) у пациентов с АГ и умеренной гиперхолестеринемией [29]. Дефицит эстрогенов в периоде постменопаузы вызывает ДЭ, способствует нарушению липидного и углеводного обменов, гипергомоцистеинемии, что потенцирует развитие атеросклероза, ведет к морфологическим изменениям комплекса интима-медиа [3, 4, 9, 12]. Одновременно исследование EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) показало, что применение ЗГТ замедляло прогрессирование субклинического атеросклероза у женщин без ССЗ в постменопаузе [30]. Данные другого недавно закончившегося исследования свидетельствуют, что назначение комбинации эстрогенов и АРА пациенткам с АГ в периоде постменопаузы было более эффективным по сравнению с

монотерапией АРА. Авторы публикации пришли к заключению, что эстрогены и АРА обладают синергидным благоприятным эффектом не только в отношении АГ, но и в отношении профилактики развития атеросклероза [21]. В нашем исследовании через 6 месяцев после назначения лозартана в обеих группах отмечена тенденция к снижению ВКИМ: среднее значение этого показателя на момент окончания исследования в I группе - $0,75 \pm 0,06$ мм, во II группе - $0,73 \pm 0,06$ мм. Общеизвестно, что обратное развитие начальных морфологических изменений артериальной стенки на фоне фармакотерапии возможно, но происходит довольно медленно, и для выявления статистически значимых изменений ВКИМ требуется более длительное наблюдение.

Влияние терапии лозартаном на липидный профиль

Изменения гормонального фона в периоде постменопаузы обуславливают развитие взаимосвязанных метаболических нарушений, в том числе формирование изменений липидного спектра (повышение уровня ХС, ХС ЛПНП и ТГ), что, несомненно, влияет на увеличение риска развития новых ССЗ. Наиболее выраженные изменения липидного профиля происходят в первый год постменопаузы [2-4, 6, 9].

На первом визите группы пациенток по состоянию липидного обмена статистически значимо не отличались, в обеих группах зарегистрирована дислипидемия (таблица 2). В рекомендациях по ведению женщин с риском ССЗ в пери- и постменопаузе, составленных ведущими российскими кардиологами и гинекологами и опубликованных в 2008 году, приведены оптимальные уровни липидов для пациенток с проявлениями менопаузального синдрома: ХС ЛПНП $< 3,4$ ммоль/л, ТГ $< 1,7$ ммоль/л и ХС ЛПВП $> 1,3$ ммоль/л [3]. Таблица 2 демонстрирует, что в границах оптимальных значений в начале исследования находился только уровень ТГ во II группе (у женщин с ЗГТ).

Таблица 2

Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии лозартаном

Параметры	I группа n=30			II группа n=28		
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.
ХС ммоль/л	$5,9 \pm 0,8$	$5,2 \pm 0,9$	$5,0 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,8$	$5,2 \pm 0,6$
ХС ЛПНП ммоль/л	$4,4 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,5$	$3,7 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,4$	$4,4 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,3^*$
ХС ЛНВП ммоль/л	$1,20 \pm 0,09$	$1,21 \pm 0,07$	$1,21 \pm 0,05$	$1,24 \pm 0,08$	$1,25 \pm 0,08$	$1,23 \pm 0,08$
ТГ ммоль/л	$1,80 \pm 0,12$	$1,65 \pm 0,10$	$1,70 \pm 0,13$	$1,64 \pm 0,11$	$1,54 \pm 0,12$	$1,50 \pm 0,10$

* $p < 0,05$ - различия в сравнении с исходными значениями, II группа

После включения в схему антигипертензивной терапии лозартана у всех пациенток отмечена положительная динамика состояния липидного обмена. Однако статистически значимые изменения получены только по уровню ХС ЛПНП во II группе в конце периода наблюдения, через 6 месяцев от начала лечения. С точки зрения профилактики атеросклеротического поражения сосудов важно, что к окончанию исследования средние значения ХС ЛПНП во II группе оказались на верхней границе оптимальных значений (средние значения ТГ в этой группе оставались в адекватных пределах в течение всего исследования). Позитивным результатом является и тот факт, что средние значения уровня ТГ в I группе через 6 месяцев наблюдения на фоне лечения лозартаном снизились и регистрировались на пороговом уровне оптимальных значений. Отмеченные положительные изменения в липидном обмене пациенток, вероятно, не следует недооценивать, с учетом того факта, что повышенный уровень ТГ для женщин является более значимым фактором риска, чем для мужчин [9]. Известно, что эстрогены позитивно влияют на липидный профиль. Установлено также, что некоторые антигипертензивные препараты являются метаболически нейтральными и не ослабляют положительное воздействие эстрогенов на липидный обмен [3, 31]. В нашем наблюдении более выраженная положительная динамика состояния липидного спектра отмечена у пациенток, получавших антигипертензивную терапию в сочетании с ЗГТ. Эти данные вполне согласуются с результатами исследования, проведенного в клинике СПбГМУ им. И.П. Павлова: у пациенток с АГ в постменопаузе изменения липидного обмена на фоне сочетанного применения ЗГТ и антигипертензивных препаратов оказались более благоприятными в сравнении с женщинами, получавшими только антигипертензивное лечение [4]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 200 женщин с АГ в постменопаузе также продемонстрировало положительное влияние антигипертензивной терапии в сочетании с ЗГТ на липидный обмен [32].

Влияние терапии лозартаном на углеводный обмен

Доказано, что в постменопаузе происходит постепенное повышение инсулинорезистентности (ИР), что способствует развитию относительной гиперинсулинемии, повышению уровня глюкозы в плазме крови натощак, нарушению толерантности к глюкозе [4, 9, 21]. Указанные нарушения углеводного обмена создают предпосылки для нарушения липидного обмена, развития атеросклероза и сахарного диабета типа 2, но при этом обратимы при условии своевременной диагностики и адекватной терапии. С точки зрения профилактики ССЗ наибольший интерес

представляют именно поддающиеся коррекции факторы риска [13]. В основе всех метаболических и сосудистых нарушений у женщин с климактерическим синдромом лежит ИР. В нашем исследовании на первом визите в обеих группах была зарегистрирована ИР, но уровень гликемии натощак оставался в нормальных пределах (таблица 3). По данным литературы, ИР в течение довольно длительного времени позволяет поддерживать нормальный уровень гликемии, однако способствует развитию АГ вследствие выраженного отрицательного влияния на эндотелиальную функцию [3].

Таблица 3

Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии лозартаном

Параметры	I группа n=30			II группа n=28		
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.
НОМА–IR	4,1±0,6	2,9±0,4*	2,2±0,3**	3,6±0,4	2,8±0,3*	2,3±0,3**
Гликемия натощак ммоль/л	5,2±0,5	5,0±0,6	4,8±0,4	4,9±0,4	4,8±0,5	4,6±0,4

*p<0,05- различия в сравнении с исходными значениями

**p<0,001- различия в сравнении с исходными значениями

В ходе наблюдения на фоне лечения Блоктраном (лозартаном) в обеих группах отмечена положительная динамика уровня резистентности к инсулину. Таблица 3 демонстрирует, что уже через 3 месяца от начала исследования произошло статистически значимое снижение средних значений индекса НОМА–IR как в I, так и во II группах. Через 6 месяцев средние значения этого показателя вошли в нормальные пределы в обеих группах пациенток. В эксперименте установлено, что АРА снижают ИР [33]. Полученные нами результаты сопоставимы с данными исследования LIFE (фрагмент ICARUS), свидетельствующими, что прием лозартана ассоциируется с повышением чувствительности тканей к инсулину [34]. Восстановление у наших пациенток инсулиночувствительности на фоне лечения лозартаном целесообразно расценивать как весьма значимый эффект терапии. В рекомендациях по ведению женщин с риском ССЗ в пери- и постменопаузе обращается внимание, что так как ИР является не только серьезным фактором риска ССЗ, но и предвестником развития СД типа 2 и атерогенеза, своевременная диагностика и фармакотерапия метаболических нарушений в периоде постменопаузы служит первичной профилактикой этих заболеваний.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что в периоде постменопаузы у пациенток с АГ и климактерическим синдромом включение в

схему антигипертензивной терапии лозартана оказало эффективное антигипертензивное действие, способствовало значимому улучшению эндотелиальной функции и восстановлению инсулиночувствительности. Полученные данные также продемонстрировали позитивное влияние лозартана на липидный обмен и тенденцию к снижению величины комплекса интима-медиа сонных артерий. Следует отметить, что в группе женщин, принимавших антигипертензивные средства в сочетании с ЗГТ, выявленные позитивные эффекты фармакотерапии оказались более выраженными, чем в группе пациенток, лечившихся только антигипертензивными лекарственными средствами. Указанные различия, вероятно, являются следствием синергидного благоприятного воздействия АРА и ЗГТ на метаболизм и функцию эндотелия. Для того, чтобы выявить, будет ли иметь такая комбинация долгосрочные преимущества, требуются дополнительные продолжительные исследования.

Литература:

1. Stramba-Badiale M., Priori S.G. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? // *Eur.Heart J.* – 2005. – V.26 (16). – P.1571-1572.
2. Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW et al. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond // *Climacteric.* – 2004. – V. 7. – P. 333–337.
3. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и соавт. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов // *Consilium Medicum. Системные гипертензии.* – 2008. - №3.
4. Баранова Е.И., Большакова О.О., Маслова Н.П. и соавт. Сердечно-сосудистая патология у женщин в постменопаузе и влияние заместительной гормональной терапии. В кн.: Клиническая и экспериментальная кардиология под ред. Шляхто Е.В. Санкт-Петербург, 2005. - С. 159-172.
5. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative // *Hypertension.* – 2006. – V. 36. – P. 780-789.
6. Руководство по климактерию: Руководство для врачей под ред. Сметник В.П., Кулакова В.И. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2001. – 685с.
7. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и соавт. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // *РКЖ.* – 2006. - №4. – С. 45-50.
8. Wellings K., Nanchahal K., Maddowell W. et al. Sexual behaviour in Britain: early heterosexual experience // *Lancet.* – 2001. – V.358. – P.1843-1848.
9. Ткачева О.Н., Прохорович Е.А., Майчук Е.Ю., Галяутдинова А.Ю. Дислипидемия у женщин. – М.: Медицинская книга, 2007. – 136 с.
10. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев Ю.В. и соавт. Распространенность артериальной гипертензии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003г. // *Кардиология.* – 2004. - №11. – С. 50-53.
11. Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В. и соавт. Артериальная гипертензия и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертензии // *Consilium Medicum.* – 2007. – Том 9. - №11. – С. 31–34.

12. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension // *Int. J. Clin. Pract.* – 2004. – V. 58 (Suppl. 139). – P. 13–19.
13. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. – М.: Универсум Паблишинг, 2005. – 104 с.
14. Ольбинская Л.И. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии под ред. Е.И. Чазова. М., 2005. – С. 596-615.
15. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet.* – 2002. – V. 359. – P. 995–1003.
16. Moen M.D., Wagstaff A.J. Losartan: a review of its use in stroke risk reduction in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy // *Drugs.* – 2005. – V. 65. – P. 2657–2674.
17. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Колос И.П. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II – осознанный выбор пациента // *Consilium Medicum. Системные гипертензии.* – 2005. - №2. – С. 3-7.
18. Sosa-Canache B., Hernandez-Hernandez R., Armas-Padilla M.C. et al. Effect of losartan therapy on endothelial function in hypertensive patients // *Am. J. Ther.* – 2007. – V. 14(2). – P. 166–171.
19. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Возможности применения блокатора рецепторов к ангиотензину лозартана при комбинированной терапии артериальной гипертензии // *Consilium Medicum. Системные гипертензии.* – 2009. - №4.
20. White W.B., Pitt B., Preston R.A., Hanes V. Effect of a New Hormone therapy, DRSP and 17 b-E2 in Postmenopausal Women with Hypertension // *Hypertension.* – 2006. – V. 48. – P. 1–8.
21. Mirza F.S., Ong P., Collins P. et al. Effects of estradiol and the angiotensin II receptor blocker irbesartan on vascular function in postmenopausal women // *Menopause.* – 2008. – V. 15. – P. 44–50.
22. Preston R.A., Norris P.M., Alonso A.B. et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide // *Menopause.* – 2007. – V. 14. – P. 352-354.
23. Mendelsohn M.E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – V.90 (1A). – P. 3–6.
24. Ouyang P., Michos E.D., Karas R.H. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – V.47. – P. 1741–1753.
25. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // *J. Hypertension.* – 2005. – V.23. – P.233-246.
26. Ledingham J.M., Laverty R. Basilar artery remodeling in the genetically hypertensive rat: effects of nitric oxide synthase inhibition and treatment with valsartan and enalapril // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2000. – V. 27(8). – P. 642-646.
27. Rupp H., Jager B. The renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in hypertension and congestive heart failure: implications for therapeutic interventions // *J. of Clinical in Basic Cardiology.* – 2001. – V. 4. – P. 47-51.
28. Кунцевич Г.И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. Минск: Аверсэв, 2006. – 208с.
29. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. et al. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of

- the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group // *J. Hypertens.* – 2001. – V. 19(1) – P. 79-88.
30. McGrath B.P., Teede H.J., Liang Y.L. et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women protects against smoking-induced changes in vascular structure and function – an improved method and evaluation of current methods // *J. of the Am. College of Cardiology.* – 1999. – V. 34. – P. 131-137.
 31. Mercurio G., Zoncus S., Rosano G.M.C. Mechanism of activity of ovarian hormones // *Eur. Heart J.* – 2000. – V. 2 (Suppl. G). – P.7–14.
 32. Modena M.G., Molinari R., Muia N.J. et al. Double-blind randomised placebo-controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women // *Am. J. Hypertens.* – 2000 – V. 12. – P. 1000–1008.
 33. Okada K., Hirano T., Ran J., Adachi M. Olmesartan medoxomil, an angiotensin II receptor blocker ameliorates insulin resistance and decreases triglyceride production in fructose-fed rats // *Hypertens. Res.* – 2004. – V. 27. – P. 293-299.
 34. Olsen M.H., Fossum E., Hoiieggen A. et al. Long-term treatment with losartan versus atenolol improves insulin sensitivity in hypertension: ICARUS, a LIFE substudy // *J. Hypertens.* – 2005. – V. 23. – P. 891–898.