

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ — ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко, А.А. Кондрашов, Д.А. Аничков

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Женщины в постменопаузе представляют собой категорию высокого риска развития артериальной гипертензии (АГ). Снижение овариальной функции, сопровождающейся дефицитом эстрогенов и прогестерона, обладающих кардиопротективными свойствами, вносит определенный вклад в развитие АГ у женщин в этом возрастном периоде [1, 2].

Кроме того, гормональный дисбаланс в климактерическом периоде сопровождается снижением порога возбудимости гипоталамо-гипофизарной системы и повышением активности симпатической нервной системы.

Возникающая и прогрессирующая симпато-адреналовая гиперактивность является не только важнейшим звеном формирования и прогрессирования АГ, но и причиной появления симптомов климактерического синдрома (КС) - психоэмоциональных расстройств в виде эмоциональной лабильности, повышенного уровня депрессии и тревоги, выраженных колебаний психической активности и работоспособности.

Описаны некоторые особенности течения АГ у женщин в постменопаузе:

- гипокINETический тип гемодинамики,
- повышенная чувствительность к хлориду натрия,
- ухудшение течения АГ на фоне психоэмоциональных нагрузок,
- высокая вариабельность артериального давления (АД) в течение суток,
- взаимное потенцирование АГ и КС,
- ассоциация с метаболическим синдромом,
- быстрое развитие поражения органов-мишеней
- высокая частота осложнений [3, 4].

Основной целью лечения больных АГ является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них, что достигается снижением АД до целевых уровней. Диуретики (тиазидные, хлорталидон, индапамид), β -блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) могут использоваться для начального лечения у больных АГ как в виде монотерапии, так и в комбинациях. Вопрос о преимуществе той или иной группы антигипертензивных средств в лечении АГ у женщин по сравнению с мужчинами остается открытым [5].

Лечение вегетативных и тревожных расстройств основывается на комплексном подходе. С одной стороны, необходимо использовать вегетотропные препараты, с другой – проводить коррекцию эмоционального состояния с помощью психотропных препаратов. Принципиально новым лекарственным средством с широким спектром психотропной, нейротропной и вегетомодулирующей активности является препарат Тенотен, созданный на основе антител к мозгоспецифическому белку S100, который экспрессируется и секретируется клетками микроглии и астроцитами. Тенотен модифицирует функциональную активность белка S100, обеспечивая нейротрофическое действие, восстанавливая процессы нейрональной пластичности, препятствуя развитию невротических и неврозоподобных состояний. Препарат не вызывает заторможенности, дневной сонливости, мышечной слабости, зависимости и связанного с ней синдрома отмены даже при длительной терапии, поэтому может быть использован у людей, ведущих активный образ жизни. Показаниями к применению Тенотена являются: невротические и неврозоподобные состояния, психосоматические заболевания; стрессорные расстройства с повышенным нервным напряжением, раздражительностью, тревогой и вегетативными реакциями; умеренно выраженные органические поражения ЦНС, в том числе травматического и дисциркуляторного происхождения, сопровождающиеся неустойчивостью эмоционального фона, раздражительностью, забыванием памяти, вегетативными нарушениями. Необходимо отметить, что по каждому из направлений применения Тенотена имеется широкая доказательная база его эффективности и безопасности.

Положительный опыт использования препарата Тенотен в комплексной терапии АГ у женщин в постменопаузе получен и на нашей кафедре.

Цель исследования

– изучить эффективность и безопасность препарата Тенотен в составе комплексной терапии АГ у женщин в раннем постменопаузальном периоде.

Материалы и методы

В исследование было включено 60 женщин в раннем постменопаузальном периоде (средняя продолжительность постменопаузы 1,4±0,5 года) в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст 50,3±0,2 года) с АГ 1–2 степени, не достигших целевых значений АД и не имеющих ассоциированных клинических состояний. Длительность АГ в среднем составила 4,2±2,2 лет.

Основную группу составили 30 женщин, которые на фоне антигипертензивной терапии получали препарат Тенотен по 2 таблетки 3 раза в сутки первые 2 недели в качестве насыщающей дозы, затем по 1 таблетке 3 раза в сутки - 6 недель в качестве поддерживающей терапии; группу контроля - 30 женщин, получающие только антигипертензивную терапию.

Критериями включения в исследование являлись наличие постменопаузы продолжительностью до 2 лет вследствие естественной или хирургической менопаузы, отсутствие достижения целевого уровня АД на фоне антигипертензивной терапии. В исследование не включались пациентки с вторичной артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 1 и 2 типов, получающие заместительную гормональную терапию эстроген-гестагенными препаратами и фитогормонами.

Все пациентки получали терапию из 5 основных групп антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, β -блокаторы, диуретики, продолжительность которой до включения в исследование в среднем составила 3,2±1,4 лет.

Для объективной оценки эффективности проводимой терапии помимо офисных измерений АД, проводилось суточное мониторирование АД с использованием портативной системы ABPM (Meditech Ltd., Венгрия) и с применением компьютерной программы обработки данных.

Всем пациенткам проводилась оценка психо-эмоционального статуса с использованием теста дифференциальной самооценки функционального состояния (ФС) «САН» (Самочувствие, Активность, Настроение) и оценки вегетативных нарушений с помощью опросника А.М. Вейна [6]. В соответствии с опросником Вейна синдром вегетативной дисфункции диагностировался у пациентов с суммарным баллом 15 и более. Контроль эффективности терапии, психо-эмоционального статуса и вегетативных нарушений осуществлялся до лечения и спустя 8 недель от начала терапии.

На этих же визитах определялся уровень тревоги по опроснику Гамильтона (HARS) [7]. Показатель тревоги оценивался по сумме баллов в опроснике: сумма баллов от 0 до 14 соответствовала отсутствию тревоги, 15–23 – малой степени выраженности, 24–27 умеренной степени тревоги и свыше 27 генерализованной тревоге.

Полученные результаты были обработаны параметрическим и непараметрическим методами статистики с использованием t-критерия Стьюдента, критерия Вилкоксона и Манна-Уитни. Результаты представлены в виде M±SD. Статистические различия считались достоверными при значении $p < 0,05$. Результаты наблюдений обработаны с использованием программы Statistica 7.0.

Результаты

Все пациентки завершили участие в исследовании, нежелательных явлений в ходе терапии зарегистрировано не было.

По данным «офисного» измерения АД средние значения САД на фоне терапии с использованием Тенотена имели статистически значимую положительную динамику в сравнении с контрольной группой (в основной группе - со 151,6±6,3 до 141,7±7,4 мм рт. ст.; $p < 0,001$, в контрольной - со 152,2±7,2 до 148,3 ± 6,6 мм рт. ст.; $p > 0,05$). По истечении 8 недель терапии по данным СМАД в обеих группах наблюдалось снижение среднесуточных показателей САД (в основной группе - со 143,95±7,6 до 138,6 ± 6,4 мм рт. ст.; $p < 0,05$, в контрольной - со 146,2±8,9 до 144,85±7,7 мм рт. ст.; $p > 0,05$) (табл. 1).

Среднесуточные показатели ЧСС на фоне терапии статистически значимо снизились в обеих группах (в основной группе с 76,9±8,8 до 72,9±5,5 ударов в минуту, в контрольной группе – с 71,3±7,9 до 69,9±6,7 ударов в минуту, $p < 0,05$) (табл. 1). Полученные данные демонстрируют хорошую клиническую эффективность препарата Тенотен в составе комплексной терапии артериальной

гипертензией у женщин, а также отсутствие отрицательного взаимодействия с основными антигипертензивными средствами.

Согласно опроснику САН, у большинства пациенток обеих групп (82%) до начала лечения диагностированы снижение настроения, работоспособности, плохое самочувствие. На фоне терапии с применением Тенотена отмечалось статистически значимое улучшение общего самочувствия, активности и настроения ($p < 0,05$) (табл. 2). Анализ показателей психологического теста «САН» также показал, в целом, по основной группе улучшение функционального состояния, особенно показателей «Активность» и «Самочувствие». В контрольной группе статистически значимых изменений за 8 недель выявлено не было, сохранялись сниженными показатели настроения, активности и самочувствия.

У большинства женщин обеих исследованных групп (89%) были выявлены сомато-вегетативные расстройства по данным опросника Вейна А.М. и соавт. Наиболее частыми проявлениями вегетативной дисфункции в обеих группах были: склонность к покраснению лица, «приливы», повышенная потливость, ощущение учащения пульса и нарушение сердечного ритма, онемение и похолодание пальцев кистей и стоп, чувство «недостаточности» вдоха, одышки, нарушение функции желудочно-кишечного тракта в виде диареи или запоров, снижение работоспособности и повышенная утомляемость, нарушение сна.

При анализе результатов оценки вегетативных нарушений выявлено, что в группе с использованием Тенотена отмечалось уменьшение клинических проявлений вегетативной дисфункции, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы, уменьшения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявлений астении и нарушения сна (табл. 3). При повторном осмотре у большинства женщин основной группы отмечались нормализация окраски кожных покровов, снижение локальной и генерализованной потливости, уменьшение или исчезновение тахикардии и «перебоев» в сердце, чувства недостаточности вдоха. Они отмечали улучшение работы кишечника, нормализацию стула. Уменьшились астенические симптомы: стали меньше беспокоить усталость и снижение работоспособности.

По данным опросника Гамильтона у больных основной группы в сравнении с контрольной наблюдалась статистически достоверная положительная динамика выраженности тревоги. Так, до лечения общая сумма баллов по шкале Гамильтона у больных основной группы составляла 17+3 балла, через 8 недель — 12+2 балла (процент снижения составил 29,4); у больных контрольной группы в начале наблюдения общая сумма баллов составляла 19+4 балла, в конце наблюдения — 18+3 балла (процент снижения составил 5,3), различие между обеими группами статистически значимое, $p < 0,05$. И в основной и контрольной группах изначально тревожные расстройства по шкале HARS были малой степени выраженности, однако на фоне лечения препаратом Тенотен в течение 8 недель тревожных расстройств уже не регистрировалось. По субъективной оценке пациентов, значительный эффект Тенотена наблюдался у 12 (40%) больных, умеренный — у 15 (50%) и незначительный — у 3 (10%).

Выводы

1. В период постменопаузы у женщин под влиянием дефицита половых гормонов повышается риск развития артериальной гипертензии. Устранение вегетативных и психоэмоциональных проявлений климактерических симптомов улучшает течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.
2. Включение в антигипертензивную терапию противотревожного и вегетостабилизирующего препарата Тенотен, достоверно уменьшает выраженность тревоги и проявлений вегетативной дисфункции (потливости, тахикардии и «перебоев» в сердце, чувства недостаточности вдоха, нарушения работы кишечника).
3. В результате курсового применения Тенотена пациентками субъективно отмечалось уменьшение астении, улучшение самочувствия, активности и настроения.
4. Улучшение показателей вегетативного и психоэмоционального статуса оказало дополнительное положительное влияние на суточный профиль АД.
5. В процессе терапии Тенотеном не было отмечено отрицательного взаимодействия с антигипертензивными средствами и нежелательных побочных эффектов.

Таблица 1. Изменение среднесуточных показателей АД и ЧСС в исследуемых группах больных по данным СМАД и «офисного» измерения АД

	Группа, получавшая Тенотен		Группа контроля	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД, «Офисное» измерение АД	151,6±6,3	141,7±7,4**	152,2±7,2	148,3 ± 6,6
САД, СМАД	143,95±7,6	138,6 ± 6,4*	146,2±8,9	144,85±7,7
ЧСС	76,9±8,8	72,9±5,5*	71,3±7,9	69,9±6,7

Таблица 2. Изменение показателей теста дифференциальной самооценки функционального состояния «САН» на фоне лечения Тенотеном.

Показатели	До лечения		Через 8 недель	
	Основная группа	Группа контроля	Основная группа	Группа контроля
Самочувствие	4,7±0,3	4,6±0,3	5,4±0,2*	4,7±0,4
Активность	4,2±0,2	4,3±0,2	5,1±0,3*	4,5±0,2
Настроение	4,5±0,3	4,6±0,3	4,8±0,3*	4,3±0,2

Таблица 3. Динамика вегетативной дисфункции на фоне лечения препаратом Тенотен, оцененная по опроснику Вейна и соавт.

Показатели	До лечения		После лечения	
	Основная группа, n=30	Группа контроля, n=30	Основная группа, n=30	Группа контроля, n=30
Суммарный балл опросника	48,1±2,05	46,85±5,2	34,55±4,6**	43,8±4,2*
Соматовегетативные жалобы пациентов (% от общего числа больных)				
Сердечно-сосудистые проявления	80,0	66,7	63,3**	53,3*
Гипервентиляционный синдром	33,3	53,3	33,3	40,0*
Дисфункция ЖКТ	53,3	43,3	40,0**	36,6
Головные боли	10,0	16,7	10,0	16,7
Проявления астении	96,7	96,7	66,7**	86,7*
Признаки нарушения сна	86,7	90,0	36,6**	86,7

Список используемой литературы:

1. Аничков Д.А., Шостак Н.А., Журавлева А.Д. Менопауза и сердечно-сосудистый риск. Рационал фармакотерапия в кардиол 2005;1(1):37–42.
2. Lima R., Wofford M., Reckelhoff J.F. Hypertension in postmenopausal women. Curr Hypertens Rep 2012;14(3):254–60.
3. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Артериальная гипертензия у женщин с климактерическим синдромом. Обзоры клин кардиол 2005;1(1):12–9.
4. Шостак Н.А., Аничков Д.А. Эффективность моксонидина у женщин с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома при исходно высокой частоте сердечных сокращений. Кардиология 2002;42(11):40–3.
5. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2013;31(10):1925–38.
6. Доскин В.А., Лаврентьев Н.А., Мирошников М.П. Тест дифференцированной оценки функционального состояния. Вопросы психологии 1973;6:141–145.
7. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 1959;32:50–55.