

Хабибулина М.М.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ЭКВАТОР® (АМЛОДИПИН И ЛИЗИНОПРИЛ) И ПРЕДИЗИН® (ТРИМЕТАЗИДИН) НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА, БЕЗБОЛЕВУЮ ИШЕМИЮ МИОКАРДА У ЖЕНЩИН С ЭСТРОГЕНОДЕФИЦИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
МБУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр»,
г. Екатеринбург, Россия

Habibulina M.M.

INFLUENCE EVALUATION OF LONG-TERM THERAPY WITH EKVATOR® AND PREDISIN® ON MORPHOFUNCTIONAL RATES AND PAINLESS MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH HYPOESTROGENEMIA AND HYPERTENSION

Department of Ambulatory Therapy and Family Medicine, Ural State Medical University,
Yekaterinburg consultative diagnostic center,
Yekaterinburg, Russia

РЕЗЮМЕ

В статье изложены результаты влияния длительной терапии препаратом Экватор (антагонист кальция 3-го поколения амлодипин 5 мг и и АПФ лизиноприла 10 мг) 1 таблетка в сутки имиокардиальным цитопротектором Предизин (триметазидин 35 мг² раза в сутки) на морфофункциональные показатели левых камер сердца, безболевою ишемию миокарда (ББИМ) у 57 женщин с эстрогенодефицитом и артериальной гипертензией в период пременопаузы. Данная комбинированная терапия у женщин с АГ в период пременопаузы оказывает антигипертензивный эффект, улучшает функцию эндотелия периферических артерий, приостанавливает и приводит к регрессии гипертрофию миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), оказывает положительное влияние на ремоделирование ЛЖ, уменьшает частоту эпизодов ББИМ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пременопауза, ремоделирование левых отделов сердца, ГМЛЖ, дефицит эстрогенов, безболевая ишемия миокарда, Экватор®, Предизин®.

SUMMARY

The results of influence of long-term therapy with Ekvator® and Predisin® on morphofunctional rates and painless myocardial ischemia in 57 premenopausal women with hypoestrogenemia and hypertension of 2 stages are presented. The results of the present study show that this therapy in premenopausal women with hypertension can stop or even cause regression of left ventricular myocardial hypertrophy, endothelial dysfunction, left heart dilations and has positive effect on frequency of painless myocardial ischemia (PMI) events.

Key words: hypertension, premenopause, left heart morphofunctional rates, painless myocardial ischemia, Ekvator®, Predisin®

Сведения об авторе:

Хабибулина
Марина Михайловна

Доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО «УГМУ» Минздрава РФ,
620119, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
Моб. тел 891-22-44-33-55, электронный адрес: mmk@edc.nexcom.ru

ВВЕДЕНИЕ

Общебиологическая роль эстрогенных гормонов не ограничивается регуляцией репродуктивной сферы женского организма, их влияние распространяется на все системы человека, включая сердечно-сосудистую. Клинические наблюдения свидетельствуют об изменениях сердечно-сосудистой деятельности при физиологических и патологических колебаниях уровня женских половых гормонов [1]. Наступление менопаузы является переломным моментом в заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, что обусловлено рядом неблагоприятных изменений в организме женщины, развивающихся в условиях гормонального дисбаланса данного периода: повышение уровня АД, структурно-функциональная перестройка отделов сердца и изменение метаболизма в миокарде. Известно, что вышеуказанные осложнения могут быть обусловлены снижением уровня эстрогенов, изменением уровня других гормонов, в том числе повышением уровня фолликулостимулирующего гормона [2,3,4,5]. Низкий уровень эстрогенов и прогестерона может, наряду с другими факторами, способствовать развитию АГ или ухудшать течение данного заболевания в этот период. Однако, несмотря на клинические исследования, касающиеся зависимости изменений морфофункционального состояния сердца от уровня эстрогенов в сыворотке крови у женщин в климактерическом периоде, в доступной нам литературе мы не встретили данных, посвященных изменениям в структурно-функциональном состоянии левых отделов сердца у женщин в период менопаузы. Кроме того, учитывая тот факт, что у женщин в климактерическом периоде нередко имеет место прогрессирование сопутствующей АГ, вносящей свой вклад в структурную перестройку левых камер сердца, что связано с дисбалансом половых гормонов, достаточно актуальным, на наш взгляд, является изучение особенностей геометрии камер сердца у женщин, страдающих АГ в период менопаузы и имеющих определенные изменения в уровне половых гормонов, например, эстрогенов (в том числе эстрадиола) и ФСГ, что может иметь прогностическое значение для данной категории пациенток в климактерическом периоде.

У женщин с АГ в период менопаузы имеет место повышенная потребность гипертрофированного миокарда в кислороде, дисбаланс между гипертрофированным миокардом и сетью коронарных сосудов, повышение внутримышечного давления в левом желудочке и др. При этом ишемические явления у женщин с АГ в описываемый период жизни часто могут протекать в виде так называемой “немой ишемии” [6,7,8], при которой изменения сегмента ST не сопровождаются болевым синдромом. Существование эхокардиографических предикторов возникновения ББИМ в виде гипертрофии миокарда левого желудочка [9,10] обуславливает целесообразность проведения мероприятий по их коррекции с целью уменьшения распространенности этого явления.

Гипотензивная терапия существенно снижает риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин [11,12]. Однако большинство работ, касающихся проблем АГ у женщин среднего и старшего возраста, охватывают, в основном, постменопаузальный период [13,14,15,16,17,18], уделяя значительно меньше внимания менопаузальному периоду. Крайне мало данных, позволяющих выработать стандарты в отношении диагностики и лечения АГ у женщин в этом пери-

оде. Имеющиеся в литературе сведения о течении гипертонии в перименопаузальном и постменопаузальном периодах не однозначны в вопросах взаимосвязи с уровнем половых гормонов крови, в то время как существует единое мнение об усилении проявлений гипертонии у женщин в этом возрасте.

В настоящее время в распоряжении врача имеется большое количество фармакологических средств, вызывающих при длительном применении снижение АД, улучшение функции эндотелия, обратное развитие гипертрофии, дилатации сердца, ББИМ, наиболее эффективными из которых признаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [19,20,21,22,23,24]. По данным литературы, имеет значение тип ремоделирования ЛЖ: бета-адреноблокаторы (БАБ) обладают положительным гипотензивным эффектом при нормальной геометрии ЛЖ, иАПФ при концентрическом типе, а антагонисты кальция и диуретики при эксцентрической его гипертрофии [23,24,25].

Блокаторы кальциевых каналов (БМК) оказывают гипотензивное действие, препятствуют поступлению кальция в клетки миокарда и в большей степени в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, снижают тонус гладких мышц артериол, ОПСС и, следовательно, АД, уменьшают потребность в кислороде и расход энергии миокарда. Вероятно, за счет расширения коронарных артерий и артериол БМК увеличивают снабжение кислородом ишемизированных участков миокарда, уменьшают ГМЛЖ (преимущественно, эксцентрическую). Сочетание лизиноприла с амлодипином в одном ЛС позволяет предупредить развитие возможных нежелательных эффектов, вызванных противорегуляцией какого-либо из действующих веществ. Так, БМК, непосредственно расширяя артериолы, может приводить к задержке натрия и жидкости в организме и, следовательно, может активизировать РААС. Ингибитор АПФ блокирует этот процесс, нормализует реакции на нагрузку солями. По данным последних рекомендаций ВОЗ по АГ [21], считается, что именно комбинированная терапия иАПФ и антагонистами кальция является оптимальной для появления антиишемического эффекта. На основании вышесказанного представляется обоснованной попытка применения препарата Экватор, оказывающего влияние на процесс ремоделирования левых отделов сердца, дисфункцию эндотелия, развитие относительной коронарной недостаточности (проявляющейся в виде эпизодов ББИМ).

Победить ишемию миокарда с помощью лекарственных препаратов можно различными путями. Улучшение коронарного кровотока достигается с помощью нитратов, антагонистов медленных кальциевых каналов, к уменьшению энергетических затрат приводит использование блокаторов β-адренорецепторов, улучшить метаболизм кардиомиоцитов можно, применяя миокардиальные цитопротекторы. Последняя группа препаратов повышает устойчивость кардиомиоцитов к ишемическому повреждению. Создание и внедрение в широкую практику истинных миокардиальных цитопротекторов стало большим прорывом в области воздействия на миокард. Установлено, что данные препараты влияют на подавление окислительного фосфорилирования и переключение основного процесса выработки энергии с окисления свободных жирных кислот на окисление глюкозы в миокарде. Важно отметить, что триметазидин проявляет антиишемические свойства, нормализует функцию эндотелия, не влияя на потребление миокардом кислорода и доставку крови к

миокарду. Получены данные, что триметазидин подавляет образование фиброза миокарда путем воздействия на регуляцию тканевого фактора роста соединительной ткани за счет влияния на образование свободных форм кислорода, образующихся при участии НАДФН-оксидазы. Многочисленные многоцентровые исследования полностью подтверждают положительный эффект влияния триметазидина на состояние ишемизированного миокарда [26,27]. Изменение гемодинамических параметров признается одним из важных факторов в развитии АГ, а их улучшение под влиянием терапии рассматривается как компонент, способствующий регрессии АГ. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение влияния длительной терапии препаратами Экватор и Предизин на уровень АД, функцию эндотелия периферических артерий, ГМЛЖ, морфофункциональное состояние левых камер сердца и ББИМ у женщин с АГ с дефицитом эстрадиола в период пременопаузы.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование на условиях добровольного информированного согласия с целью оценить влияние препаратов Экватор (БКК амлодипин 5 мг иАПФ лизиноприл 10 мг) 1 таблетка в сутки Предизин 35 мг 2 раза в сутки на уровень АД, функцию эндотелия периферических артерий, ремоделирование ЛЖ и частоту эпизодов ББИМ были включены 57 женщин с АГ в период пременопаузы, средний возраст $47,8 \pm 2,36$ лет. Длительность заболевания АГ составила в среднем $5,05 \pm 1,58$ лет. Средний уровень систолического АД $157,88 \pm 7,3$ мм рт. ст. и средний уровень диастолического АД $98,77 \pm 6,3$ мм рт. ст. Критерии включения для пациенток: АГ (верификация диагноза проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2010г.); период пременопаузы (возраст 45-55 лет, нарушение ритма и характера менструаций, прогрессирующее снижение уровня эстрадиола (среднее значение $0,21 \pm 0,05$ пкг/мл) и прогрессирующее повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови (среднее значение $24,84 \pm 1,17$ МЕ/мл) [4]; дисфункция эндотелия периферических артерий (нормальной реакцией считалась дилатация артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считались патологическими и свидетельствовали о снижении вазомоторной функции эндотелия); ГМЛЖ (критерием ее являлось наличие двух из трех показателей: гипертрофия стенок ЛЖ (ТМЖП в диастолу и/или ТЗСЛЖ в диастолу $\geq 1,1$ см); увеличение ММЛЖ ≥ 210 г; индекс ММЛЖ ≥ 109 г/м² для женщин) [28,29]. Критерии исключения: возраст моложе 45 лет, аллергическая реакция или побочные явления, возникавшие на фоне приема иАПФ, диуретика (любой давности); участие пациента в другом исследовании в настоящее время, клинические проявления ИБС, ХСН, 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, отменялась предшествующая антигипертензивная терапия (только для пациенток, регулярно принимающих гипотензивные препараты). Через

3-5 дней «чистого фона» больные начинали лечение препаратами Экватор (амлодипин 5 мг или лизиноприл в дозе 10 мг) и Предизин 35 мг 2 раза в сутки. За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД клиническому принимали снижение ДАД клинического на 10% или на 10 ммрт.ст. и САД клинического на 15 ммрт.ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД клинического на фоне терапии считалось достижение АД менее 140/90 мм рт. ст. [30,31]. На всех визитах контролировали АД клиническое, ЧСС, регистрировали жалобы пациенток, если таковые имелись. АД клиническое определялось как среднее 3-х измерений АД ручным сфигмоманометром в положении сидя после 10-15 минут 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).

Дуплексное сканирование плечевой артерии с тестом эндотелий зависимой вазодилатации по методике, предложенной Celestini D.S. (1992) в модификации О.В. Ивановой (1997), проводилось на ультразвуковом аппарате «ESAOTECARISPLUS» (фирма ESAOTE, Италия) линейным датчиком 6,7-11,1 МГц. Определялся базальный диаметр сосуда как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику сигналом. Стимулом, вызывающим реактивную гиперемию в плечевой артерии, являлась 5-минутная компрессия сосуда, достигавшаяся нагнетанием в манжету давления, на 50 мм рт.ст. превышающего систолическое АД, измеренное до начала проведения теста. После быстрого снижения давления в манжете в изучаемом сегменте артерии проводилось измерение диаметра после реперфузии в фазу диастолы. Реакция на усиление кровотока рассчитывалась как разница диаметров на фоне реактивной гиперемии и исходного. Нормальной реакцией считалась дилатация артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считались патологическими и свидетельствовали о снижении вазомоторной функции эндотелия (Vane J.R., 1990).

Эхокардиографическое исследование осуществлялось на ультразвуковом аппарате Acuson 128/XP 10 (USA) векторным датчиком с частотой 2,5 MHz по стандартной методике. В соответствии с принципами LangR. et al. [29,30] выделялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: концентрическое ремоделирование левого желудочка (КРЛЖ) – ОТСЛЖ 0,45 ед. и более, и ИММЛЖ менее 105 г/м² у женщин; концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГЛЖ) – ОТСЛЖ 0,45 ед. и более, и ИММЛЖ 105 г/м² и более у женщин; эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (ЭГЛЖ) – ОТСЛЖ менее 0,45 ед. и ИММЛЖ 105 г/м² и более у женщин.

С целью выявления ББИМ в исследуемых клинических группах было проведено Холтеровское мониторирование ЭКГ в амбулаторных условиях в течение 24 часов на фоне полной отмены препаратов с использованием кардиомониторного комплекса «Кардиотехника» (ИНКАРТ-4000, Санкт-Петербург). Запись проводилась в модифицированных биоплярных отведениях. Анализ мониторной записи проходил на системе Инкарт-4000. Безболевого ишемия миокарда определялась в соответствии с дневниковыми записями об отсутствии болевого синдрома. За ишемию миокарда принимали горизонтальную или косо-нисходящую депрессию сегмента

ST на 1 мм и более на расстоянии 0,08 с от точки J или медленное косо-восходящее снижение сегмента ST со снижением точки J на 2 мм и продолжительностью более 1 минуты. Определялось: общее количество эпизодов ББИМ в течение суток; общая продолжительность эпизодов ББИМ (мин); суммарная величина смещения сегмента ST (мм).

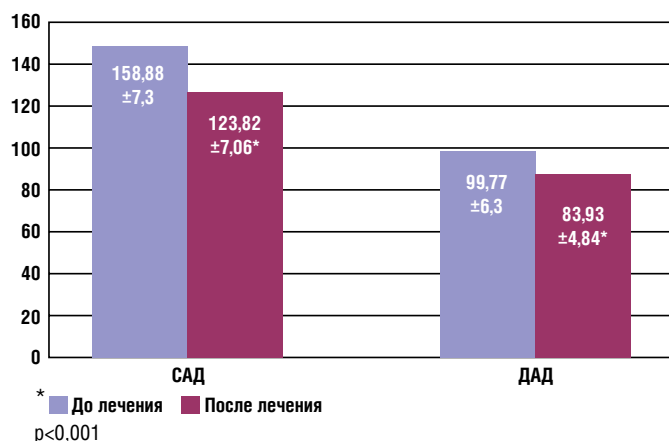
Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У женщин при снижении функции яичников регистрируется более высокий уровень САД и ДАД. Влияние дефицита эстрогенов на уровни АД и частоту сердечно-сосудистых осложнений опосредовано различными механизмами: уменьшением эластичности артерий [33], подавлением превращения ангиотензина I в ангиотензин II, а также повышением активности ренина при наступлении менопаузы [34]. Известно, что в основе наиболее клинически значимых фармакологических эффектов иАПФ лежит их способность снижать активность ангиотензинпревращающего фермента (или кининазы II) и оказывать, таким образом, подавляющее влияние на функционирование ренин-ангиотензиновой системы [35]. Высокая эффективность терапии гипертонии у женщин в перименопаузе достигалась иАПФ (моксиприл) и диуретиками, это подтверждено в широкомасштабном исследовании МАДАМ и ряде других работ [36,37,38].

У исследуемых нами женщин к концу двухнедельного лечения систолическое и диастолическое АД достоверно снизилось по сравнению с исходным уровнем, а к концу – 4-6-недели нормализовалось и тоже сохранялось на нормальном уровне до конца наблюдения ($p < 0,001$) (рис. 1).

Рис.1. Динамика САД и ДАД до и после лечения у женщин с АГ с эстрогенодефицитом



При проведении пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией для пациенток, страдающих АГ с эстрогенодефицитом, характерно увеличение показателей прироста диаметра плечевой артерии после лечения. Процент дилатации плечевой артерии (ПА) оказался достоверно выше после лечения $8,5 \pm 1,7\%$ и $5,9 \pm 0,6\%$ ($p < 0,001$). При этом следует отметить,

что у пациенток с эстрогенодефицитом с АГ при проведении пробы реактивной гиперемии на фоне достоверного снижения вазомоторной функции эндотелия ПА в каждом втором случае (в 43,9% случаев) выявлялся инерционный тип вазомоторной реакции, для которого характерно отсутствие реакции в течение 2-х минут от начала пробы, что может свидетельствовать о доклинических (начальных) признаках атеросклероза. После терапии инерционный тип вазомоторной реакции выявлялся лишь в каждом пятом случае (20,7%).

Результаты ЭхоКГ обследования женщин с АГ с эстрогенодефицитом в период менопаузы свидетельствовали о том, что до начала терапии у пациенток имели место структурно-геометрические и структурно-функциональные особенности левых отделов сердца, а также признаки систолической и диастолической дисфункций.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у женщин с АГ с эстрогенодефицитом в период менопаузы выявлялись увеличение средних значений толщины стенок и ИММЛЖ при умеренно выраженной его дилатации и ЭхоКГ-признаки диастолической дисфункции левого желудочка. Под влиянием непрерывной длительной терапии препаратами Экватор и Предизин у пациенток с АГ в целом наблюдалась благоприятная тенденция к уменьшению гипертрофии и улучшение диастолической функции ЛЖ, о чем свидетельствовало достоверное уменьшение значений соотношения инт. А/инт.Е трансмитрального потока и инт. А/общий интеграл потока.

При выборе гипотензивной терапии следует обращать внимание на тип ремоделирования ЛЖ. Так, по литературным данным, бета-адреноблокаторы обладают положительным гипотензивным эффектом при нормальной геометрии ЛЖ, иАПФ – при концентрическом типе, а антагонисты кальция и диуретики – при эксцентрической его гипертрофии [23,24,25]. Ремоделирование левых камер сердца у женщин с АГ с эстрогенодефицитом в менопаузу протекает с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка (как сконцентрированным вариантом, так и с эксцентрическим). В таблице 2 представлены изменения типов структурно-геометрической перестройки левого желудочка у пациенток с АГ в менопаузу с дефицитом эстрадиола, из которых следует, что данная комбинированная терапия оказывает положительное влияние и на ремоделирование ЛЖ.

Формирование концентрического типа ГМЛЖ у данных пациенток может быть связано с действием эстрадиола 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 и утолщению стенок левого желудочка и формированию концентрической гипертрофии левого желудочка [4,45].

Наиболее высокие параметры меридионального стресса в конце диастолы оказались у пациенток с АГ и концентрической ГМЛЖ, что свидетельствовало о более выраженных нарушениях диастолической функции ЛЖ как результат возрастного и эстрогенодефицитного влияния на релаксацию миокарда ЛЖ. Этот факт важен, так как снижение релаксационных свойств гипертрофированного миокарда влечет за собой повышение миокардиального напряжения стенки в диастолу, что снижает адекватность перфузии миокарда кровью, осо-

Таблица 1. Гемодинамические эффекты до и после лечения препаратами Экватор и Предизин у женщин с АГ с эстрогенодефицитом в перименопаузе

Показатель	До лечения	После лечения
ИММЛЖ, г/м ²	135,11±3,52	81,73±2,005***
ТМЖП, см	1,29±0,02	1,20±0,01**
ТЗСЛЖ, см	1,32±0,01	1,20±0,04*
ОТС (усл.ед.)	0,46±0,004	0,43±0,005
МС	128,69±6,36	100,33±4,72**
КДО, Мл/м ²	79,45±4,41	70,77±4,4**
КСО, Мл/м ²	31,06±2,65	23,27±3,22**
FE	60,02±1,08	65,19±3,21*
FS	38,27±3,43	36,04±3,43*
ИнтА/инт Е	1,84±0,03	1,65±0,02*
ИнтА/общ.инт. потока	0,71±0,02	0,61±0,07*

Примечание: достоверные различия до лечения и через 12 месяцев, * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 2. Типы структурно-геометрической перестройки левого желудочка у пациенток с АГ с эстрогенодефицитом в перименопаузе до и после лечения препаратами Экватор и Предизин

Показатель	До лечения	После лечения
Нормальная геометрия	4%	18%*
КР лж	15%	12%
КГ лж	47%	40%*
ЭГ лж	34%	30%

Примечание: * – достоверность различий при $p < 0,05$.

бенно субэндокардиальных слоев. С другой стороны, повышение миокардиального стресса, которое оказалось выше у пациенток с эксцентрической ГМЛЖ, вызывает увеличение потребления кислорода сердечной мышцей. Описанное двойное действие повышения напряжения миокарда (лимитирование коронарной перфузии и увеличение потребления миокардом кислорода) в сочетании со снижением устойчивости кардиомиоцитов к гипоксии и глубинными молекулярными процессами в миокарде при наличии эстрогенодефицита могло явиться патофизиологической основой механизма ишемии миокарда с АГ.

Подтверждением данного суждения может являться и проведенный нами корреляционный анализ между частотой ББИМ, уровнем эстрадиола в сыворотке крови, особенностями ремоделирования левых камер сердца. Так, выявленные отрицательные корреляционные связи между уровнем эстрадиола и таким эхокардиографическим показателем как ИС ЛЖ ($r = -0,56$, $p < 0,05$) позволяют полагать, что при снижении уровня эстрадиола в крови нарастает сферизация левого желудочка. Отмечена тесная отрицательная коррелятивная связь между уровнем эстрадиола и ИММЛЖ ($r = -0,58$ ($p < 0,05$); между уровнем эстрадиола и отношением интеграл А/интеграл Е ($r = 0,57$, $p < 0,05$); между уровнем эстрадиола и суммарной продолжительностью ББИМ у женщин с АГ в перименопаузе ($r = -0,45$, $p < 0,05$).

Наши данные согласуются с результатами исследований других авторов, которые отмечают положительное влияние

триметазидина на сократительную способность миокарда ЛЖ и эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Это продемонстрировано при изучении сравнительного влияния данного препарата и физических тренировок у больных с ИБС с дисфункцией ЛЖ. Потребление кислорода на пике физической нагрузки достоверно увеличилось на 25% в группе больных, получавших триметазидин. Фракция выброса ЛЖ выросла на 18% у больных, получавших триметазидин, по сравнению с лицами, получавшими традиционную терапию [27]. Интересной деталью было установление тенденции более высокой эффективности триметазидина у женщин по сравнению с мужчинами. В исследованиях, где женщины составляли 40% включенных больных, увеличение фракции выброса в процессе лечения достигало 10% по сравнению с исходными данными. В исследованиях, где доля женской популяции была менее 5%, увеличение фракции выброса составило лишь 4% [26,27].

При анализе частоты появления ББИМ у лиц с эстрогенодефицитом с АГ в перименопаузе эпизоды ББИМ до лечения зарегистрированы у 24 женщин (42% случаев). После длительной терапии, по данным ХМТ ЭКГ, эпизоды ББИМ не были отмечены у 15 женщин из 24 (62% случаев). ББИМ сохранялась у 9 женщин, но на фоне проводимого лечения их суммарная продолжительность и глубина смещения ST достоверно уменьшились ($p < 0,05$) (таблица 3).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что терапия препаратами Экватор и Предизин хорошо переносится.

Таблица 3. Динамика ББИМ под влиянием терапии препаратами Экватор и Предизин у женщин с АГ с эстрогенодефицитом в перименопаузе

Параметры ББИМ	До лечения, N=24	После лечения, N=9
Общее количество эпизодов ББИМ, абс. Ч.	45,7±8,2	11,0±5,2*
Суммарная продолжительность эпизодов ББИМ, мин.	57,77±6,68	16,38±2,11*
Глубина смещения ST, мм.	3,67±0,12	1,07±0,12*

Примечание: достоверность различий до и после терапии * $p < 0,05$

сятся пациентками, является высокоэффективным методом лечения АГ. У всех пациенток с АГ с эстрогенодефицитом в период перименопаузы получен хороший антигипертензивный эффект, отмечено положительное влияние на структурно-геометрические, систолические и диастолические показатели ЛЖ, ремоделирование левых камер сердца. Устранение критической массы левого желудочка при использовании данного препарата у пациенток с ГМЛЖ положительно влияет на частоту эпизодов безболевой ишемии миокарда, обеспечивает антиишемический эффект, обусловленный нормализацией метаболизма кардиомиоцитов.

Следует подчеркнуть, что больные АГ с гипострогенемией в перименопаузе более сложны для диагностики и лечения, алгоритмы окончательно не разработаны в отличие от климактерического и постменопаузального периода и в настоящее время активно обсуждаются. Должен быть индивидуальный подход к каждой пациентке. Рекомендуется наблюдать женщин в перименопаузе, особенно с факторами риска (АГ, дефицит эстрадиола) совместно гинекологам и кардиологам, так как именно в эти периоды еще можно предотвратить развитие осложнений с помощью антигипертензивных препаратов, которые могут привести и к регрессу артериальной гипертензии, устранению безболевой ишемии миокарда и в целом улучшить качество жизни женщины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергеев П.В., Караченцев А.Н., Матюшин А.И. Эстрогены и сердце // Кардиология. - 1999. - № 3. - С. 75-80.
2. Караченцев А.Н., Сергеев П.В. Вазоактивные эффекты половых гормонов // Пробл. Эндокринологии. - 1999. - № 43. - С. 45-53.
3. Скорнякова М.Н. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии // Руководство для врачей. - Екатеринбург. - 2003. - 384 с.
4. Сметник В.П., Кулакова В.И. // Руководство по климактерию. - Москва. - 2004. - 687 с.
5. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Рудаков А.В. Роль нарушений баланса половых гормонов и гонадотропинов в развитии и течении эссенциальной гипертензии у женщин // Российский мед. журн. - 1997. - № 3. - С. 5-9.
6. Оняева Е.Б., Дубов П.Б. «Немая» ишемия миокарда у больных гипертонической болезнью // Кардиология. - 1999. - № 1. - С. 77-82.
7. Юренев А.П., DeQuattro V., Дубов П.Б. и др. «Немая» ишемия у больных гипертонической болезнью // Кардиология. - 1998. - № 2. - С. 26-30.
8. Scheler S., Motz W., Vester J., Strauer B. Transient myocardial ischemia in hypertensive heart disease // Am J Cardiol. - 1999. - Vol 65. - P. 51G-55G.
9. Koren M.J., Devereux R.B., Casale D.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // Ann Int Med - 1998/ - vol 144-P.345-352
10. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У., Мостовщиков С.Б., 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. - с. 31-36.
11. Gueyffier F., Boutitie F., Boissel J. et al. Effect of Antihypertensive Drug Treatment on Cardiovascular Outcomes in Women and Men A Meta-Analysis of Individual Patients Data from Randomized, Controlled Trials. Ann Intern Med 1997, 126 (10) 761 - 7
12. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. Lancet 1980, 1, 1261-7.
13. Medical Research Council trial of Treatment of hypertension in older adults. Principal results. MRC Working Party. BMJ 1998. 304, 405-12.
14. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. АГ у лиц старших возрастных групп. Монография. М.: ООО «МИА», 2002; 448.
15. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности лизиноприла при АГ под контролем суточного мониторирования АД. Проблемы женского здоровья. - № 1. - Т. 2. - 2007. - с. 1-8.
16. Кисляк О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с систоло-диастолической АГ. - Лечебное дело. - 2007. - № 2. - с. 2-7.
17. Schulman S.P., Weiss J.L., Becker L.C. et al. The effect of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients // New Engl. J. Med. - 1990. - Vol. 322. - P. 1350-1356.
18. Zabalgaitia M., Rahman S.N.V., Haley W.E. 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. - 1997. - Vol. 80. - P. 648-654.
19. Карпов Ю.А. Ингибиторы АПФ: от снижения АД до профилактики осложнений и улучшения прогноза. - Сердце. - 2002. - № 4. - С. 192-194.
20. Постникова С.Л. и АПФ в кардиологической практике. - Русский мед. журнал. - 2004. - № 12 (7). - С. 496-500.
21. Профилактика, диагностика и лечение АГ. Рекомендации ВНОК (второй пересмотр). - Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - Прил. С. 3-17.
22. 2003 European Society of hypertension - European Society of cardiology guidelines for the management of arterial

- hypertension.-J. Hypertens. 2003.-V.21.P.1011-1053.
23. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф., Щукина Е.В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на гипертрофию левого желудочка сердца у больных артериальными гипертониями // Тер.арх.-1995. №8.-С.65-67.
 24. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Синицин В.А. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и сердечного гликозида дигоксина на ремоделирование левого желудочка // Кардиология.-№ 2.-1997-С.4-9.
 25. Вебер В.Р., Рубанова М.П. и др. Эффективность небиволола, амлодипина у больных АГ женщин в постменопаузе с различными типами ремоделирования левого желудочка //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2004.-Т.3,№6, часть 2.-С.15-19.
 26. Смоленская О.Г. Современные аспекты применения триметазидина в клинической практике врача терапевта.- 2014.- 12 с.
 27. Martins G.F., Siqueira F.A. Trimetazidine on ischemic injury and reperfusion in coronary artery bypass grafting. Arg. BrasCardiol 2011, 97-(3) 209-16.
 28. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Издат.дом Видар-М, 2008.-512 с.
 29. Lang R., Biering M., Devereux R.B. et al. Recommendations of chambers quantification //Eur.J.Echocardiography.-2006.-V.7.-N.2.-P.79.-108.
 30. Ратова Л.Г., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. Консилиум, приложение «Артериальная гипертензия» 2001:3-14.
 31. Рогоза А.Н., Никольский В.П. Суточное мониторирование артериального давления (методические вопросы) / Под ред.Г.Г.Арабидзе, О.Ю.Атькова. М. 1999.
 32. J.Staessen, G.Ginocchio. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study / // J. Hum.Hypertens.-1997.-11.-P.507-514.
 33. J.Staessen Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study // J. Hum.Hypertens.-2002.-Vol.15,8.-P.511-518.
 34. Reckelhoff J.F. Gender differences in the regulation of blood pressure //Hypertension.-2001.-Vol.37.-5.-P. 1199-1208.
 35. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. ингибиторы АПФ и БКК в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.- Москва-2002.-86с.
 36. Татаренко О.К., Носенко Е.М., Алехин М.Н. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента мозексиприла на центральную и периферическую гемодинамику у женщин с умеренной АГ в период менопаузы // Кардиология.-1999.-Т.39, №1.-С.48-53.
 37. Stimpel M. Antihypertensive treatment in menopausal women – results from a prospective, randomized, double-blind, controlled study comparing an ACE inhibitor with diuretic// Cardiology.-1998.-Vol.89.-4.-P.271-276.
 38. Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Воеводина И.В. и др. Использование лизиноприла для лечения АГ у женщин после овариэктомии при климактерическом синдроме// Человек и лекарство: тезисы докладов X Российского национального конгресса.-М.-2003.-С.256.
 39. Cuspidi C.Left ventricular concentric remodelling and extracardiac target organ damage in essential hypertension / C. Cuspidi, G. Macca, I. Michev // J. Hum. Hypertens. - 2002. - Vol.16. - P. 385-390.
 40. Cicalia S.Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler / S. Cicalia, M. Garderisi, P. Caso //Eur. J. Echocardiogr. - 2002. - Vol.2. - P. 135-142.
 41. Абрамова К.А.Половые различия ремоделирования сердца и суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью / К.А. Абрамова, В.В. Мазур, Е.С. Мазур // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №2. – С. 12-15.
 42. Маколкин В.И.Допплерэхокардиографические показатели диастолической функции при прогрессировании ХСН / В.И. Маколкин, Е.П. Голикова, Л.Ю. Чурганова // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 4. – С. 176-179.
 43. Беленков Ю.Н.Ремоделирование ЛЖ: комплексный подход / Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2002. – №4. – С. 161-163.