

Современные подходы к назначению диуретиков у женщин в постменопаузальный период с артериальной гипертензией и остеопорозом

В.А. БОБРОВ, д. мед. н., профессор; Е.В. БОБРОВА, д. мед. н., профессор;
О.И. МЕДВЕДЕНКО; А.И. МАКАРЕВСКИЙ; И.В. ДАВЫДОВА, к. мед. н., доцент

/Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика, Киев/

Резюме

Сучасні підходи до призначення діуретиків у жінок в постменопаузальний період з артеріальною гіпертензією та остеопорозом

В.О. Бобров, О.В. Боброва, О.І. Медведенко, А.І. Макаревський, І.В. Давидова

Наведено літературні дані щодо особливостей розвитку захворювання та підбору адекватної терапії у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузальний період із супутнім остеопорозом. Описано клінічну фармакологію та ефекти тiazидних та калійзберігаючих діуретиків, особливості впливу на обмін кальцію. Спираючись на дані літератури, зроблено висновок, що застосування тiazидних діуретиків повинно бути ефективним у жінок в постменопаузальний період не тільки для лікування артеріальної гіпертензії без такої побічної дії, як гіпокаліємія, але й для профілактики явищ остеопорозу у даних пацієнток.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, остеопороз, діуретики

Summary

Prescription of Diuretics for Women with Arterial Hypertension and Osteoporosis in Postmenopausal Period: up-to-date Approaches

V.O. Bobrov, O.V. Bobrova, O.I. Medvedenko, A.I. Makarevskiy, I.V. Davydova

The authors analyze evidence data on the specifics of therapeutic treatment of arterial hypertension in postmenopausal women with co-morbid osteoporosis. Clinical pharmacology and effects of thiazide and potassium-sparing diuretics, as well as the specifics of their impact on calcium metabolism, have been covered. The conclusion has been made in accordance with evidence data that thiazide diuretics should be efficient in postmenopausal women not only for treatment of arterial hypertension without such adverse effect as hypocalcaemia, but also for osteoporosis prevention in this population of patients.

Key words: arterial hypertension, osteoporosis, diuretics

К началу XXI века произошли значительные изменения в возрастной структуре населения: увеличение продолжительности жизни привело к тому, что более 1/3 своей жизни женщина живет в условиях «синдрома дефицита эстрогенов», проявляющегося в климактерический период. Снижение уровня половых гормонов приводит к изменениям в психоэмоциональной сфере, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца – ИБС, артериальной гипертензии – АГ, застойной сердечной недостаточности), способствует развитию остеопороза и ожирения. Так, в исследовании MONIKA установлено, что в Европе частота АГ у женщин в возрасте от 35 до 64 лет возросла с 13,1 до 36,2%. Весьма актуальна проблема постменопаузальной гипертензии и выбора адекватной терапии при сопутствующих заболеваниях у пациенток в этот период [1, 10].

До 55-летнего возраста высокое артериальное давление (АД) чаще выявляется у мужчин, а после этого периода – преимущественно у женщин. АГ, в частности систолическая, отмечается у 50% женщин в климактерический период и у 80% пациенток в возрасте старше 75 лет. В период менопаузы риск возникновения инфаркта миокарда постепенно возрастает и через 10 лет приближается к такому, как у мужчин. Если менопауза у женщины обусловлена гистерэктомией, риск возникновения инфаркта миокарда возрастает очень быстро, независимо от возраста.

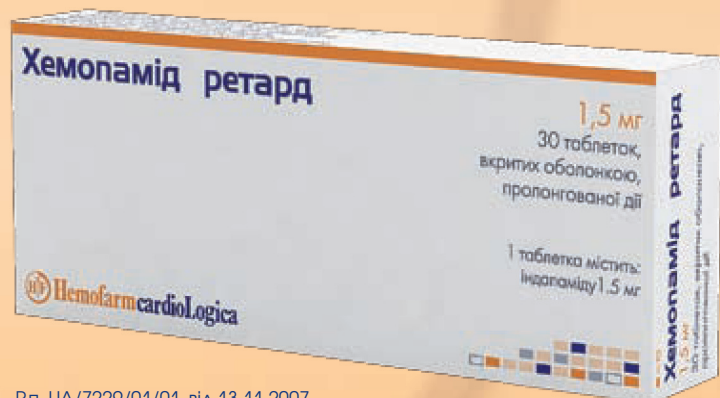
К началу периода гормональной перестройки женщины еще находятся под «защитой» половых гормонов, которые предупреждают возникновение у них сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, организм женщин характеризуется природными физиологическими особенностями гемодинамики: у них ниже общее периферическое сопротивление сосудов, меньше объем циркулирующей крови вследствие циклической менструальной кровопотери. Реакция на стресс у женщин зависит от гормонального состояния, поэтому она неодинакова в различные периоды жизни: при дефиците эстрогенов реакция на стрессовые ситуации повышается.

В пожилом и старческом возрасте наблюдают снижение уровня эстрогенов, эстрадиола, эстрона в плазме крови, параллельно повышается концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Уменьшение уровня циркулирующих эстрогенов повышает активность адренергических и холинергических рецепторов, а также адренергических и холинергических систем. В это время уменьшается образование и снижается активность эндотелиальных факторов и простагландинов в плазме крови, наблюдаются изменения в системах гормонорецепторной зависимости. Недостаток эстрогенов отрицательно влияет на метаболизм ионов кальция: снижается его попадание в миоциты, повышается тонус гладких мышц сосудов, увеличивается скорость кровотока

Хемопамід ретард

індапамід 1,5 мг

Ⓟ

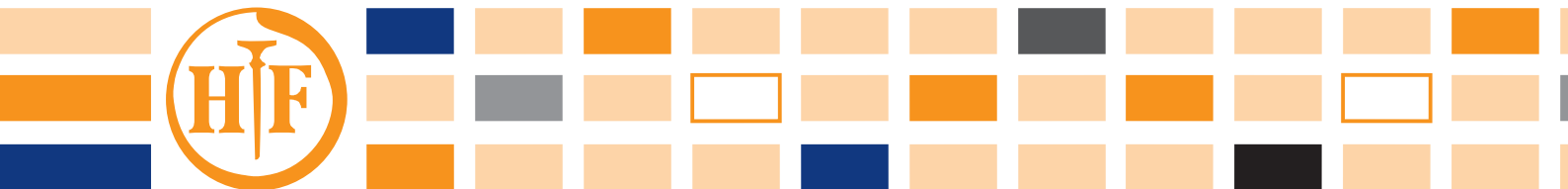


Р.п. UA/7229/01/01 від 13.11.2007

- Сучасний діуретик з унікальними властивостями
- Оптимальний профіль безпеки
- Контроль артеріального тиску протягом 24 годин
- Прийом один раз на добу

Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів. Виробник: «Немофарм», Сербія.
Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2, оф. 52.

Немофарм



и как результат – повышается АД. Самостоятельное значение имеют возраст и прогрессирующее увеличение массы тела.

Таким образом, АГ у женщин характеризуется, в основном, теми же закономерностями, что и у мужчин, но имеет целый ряд особенностей, которые необходимо учитывать для повышения эффективности лечебных мероприятий и, что не менее важно, нивелирования возможного отрицательного влияния лекарственной терапии.

При наличии АГ женщинам с гормональным дисбалансом проводят антигипертензивную терапию. Рекомендации для этой группы пациентов приведены в 7-м докладе экспертов Объединенного национального комитета по выявлению, оценке и лечению высокого АД [9, 15]. АД следует снижать до целевого уровня $\leq 140/90$ мм рт.ст. для прекращения влияния повышенного АД как фактора риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время для начальной терапии АГ рекомендуется использовать несколько классов антигипертензивных препаратов:

- 1) тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики;
- 2) блокаторы β -адренорецепторов;
- 3) антагонисты кальция;
- 4) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- 5) блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов.

Выбирая антигипертензивный препарат для длительной терапии, следует учитывать не только его эффективность, но и наличие другой сопутствующей патологии, при которой использование тех или иных классов антигипертензивных препаратов предпочтительно или наоборот – нежелательно.

На фоне дефицита половых гормонов могут возникать так называемые дисгормональные расстройства (климактерический синдром). По характеру проявлений и времени появления эти расстройства принято разделять на три группы [7]:

- первая группа – «ранние» симптомы: вазомоторные (приливы жара, повышенная потливость, головная боль, озноб, частое сердцебиение); эмоционально-психические (раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, невнимательность, снижение либидо);
- вторая группа – «средневременные»: урогенитальные нарушения, которые возникают у каждой второй женщины в климактерический период вследствие атрофии слизистой оболочки, а также атрофические изменения кожи и ее придатков (волосы, ногти);
- третья группа – «поздние» обменные нарушения: сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и болезнь Альцгеймера.

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и микроструктурными повреждениями костной ткани, которые приводят к повышению хрупкости кости и, соответственно, увеличению риска переломов [8].

Различают два вида остеопороза: первичный и вторичный. К первому виду относят постменопаузальный остеопороз, возраст-зависимый (сенильный) остеопороз, возникающий после 70 лет, и идиопатический остеопороз. О первичном остеопорозе говорят в тех случаях, когда не известны явные причины его развития. Вторичный остеопороз возникает при заболеваниях других орга-

нов и систем (желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы и др.), малигнизации, гиперпаратиреозе, ранней овариоэктомии, гемипарезе, длительной иммобилизации, влиянии остеотропных агентов (медикаментозные препараты – глюкокортикоиды, тироксин, гепарин, антиконвульсанты, барбитураты и др.), токсических веществ, радионуклидов (стронций, цезий).

Однако в значительном большинстве случаев остеопороз неразрывно связан с возрастом. Вот почему ряд исследователей относят его к возраст-зависимой патологии наряду с такими заболеваниями человека, приводящими к смерти, как атеросклероз, рак, сахарный диабет и другие.

Наиболее выраженные клинические проявления остеопороза возникают после 60 лет, в первую очередь – перелом шейки бедренной кости. Достаточно часто встречаются компрессии и субкостальные переломы позвонков, сдавление межпозвонковых нервов. Диагностика этой патологии трудна, рентгенография позволяет выявить признаки остеопороза при потере уже 30% костной массы, когда риск переломов костей возрастает в 10 раз. Назначение в этот период даже массивной терапии, направленной на устранение остеопороза, приводит к увеличению плотности костной ткани, замедлению прогрессирования остеопороза, но не восстанавливает прочность кости [13].

Вопрос о связи большинства антигипертензивных препаратов с остеопорозом остается открытым. Имеются данные исследований [5, 6, 13], которые свидетельствуют, что на фоне применения тиазидных диуретиков как у мужчин, так и у женщин в возрасте старше 55 лет уменьшается выведение кальция и снижается риск развития остеопороза.

Артериальная гипертензия у женщин характеризуется увеличением объема циркулирующей крови и перераспределением кровотока преимущественно в кардиопульмональную область, что обуславливает увеличение венозного возврата крови и сердечного выброса. Применение диуретиков (таких как гипотиазид, индапамид, торасемид) приводит к увеличению натрийуреза и уменьшению объема внутрисосудистой и внеклеточной жидкости, что способствует уменьшению АД, преднагрузки и сердечного выброса [18, 23].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики имеют некоторые важные преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов, благодаря которым они на протяжении почти четырех десятилетий широко используются при лечении различных форм АГ.

Несомненным преимуществом тиазидных диуретиков является их низкая стоимость по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов. В США стоимость месячного курса лечения гипертонической болезни тиазидными диуретиками составляет всего 1–3 доллара. Это значительно ниже, чем стоимость месячного курса лечения блокаторами β -адренорецепторов (от 5 до 24 долларов), антагонистами кальция (от 18 до 56 долларов), ИАПФ (от 19 до 46 долларов).

Таким образом, тиазидные диуретики – наиболее доступные (по цене) из современных антигипертензивных препаратов. Это обстоятельство имеет немаловажное значение в случаях, когда приходится выбирать антигипертензивный препарат для длительной терапии больных с низким доходом.

Хороший антигипертензивный эффект можно достигнуть при назначении небольших доз диуретиков, применение которых редко вызывает гипокалиемию и нарушает метаболизм глюкозы и липидов. Данные, полученные в ходе длительных рандомизированных исследований (TOMHS, VACS) [16], убедительно продемонстрировали, что тиазидные диуретики при назначении в небольших дозах обладают достаточно высокой антигипертензивной эффективностью и хорошей переносимостью и по действию не уступают другим классам антигипертензивных препаратов.

В настоящее время имеются бесспорные доказательства того, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных неосложненной гипертонической болезнью.

Мета-анализ (B. Psaty и соавторы) показал, что при длительной терапии диуретиками у больных гипертонической болезнью достоверно снижаются риск развития мозгового инсульта (в среднем на 34–51%) и застойной сердечной недостаточности (на 42–83%), а также смертность от сердечно-сосудистых причин (на 22–24%). В то же время, лишь диуретики, назначаемые в низких дозах, способны предотвратить развитие ИБС и снизить общую смертность.

F. Messerli и соавторы [11] провели мета-анализ результатов 10 рандомизированных исследований, в которых диуретики и блокаторы β -адренорецепторов применялись для лечения гипертонической болезни у больных в возрасте 60 лет и старше. Было обнаружено, что у больных пожилого возраста диуретики и блокаторы β -адренорецепторов в равной мере эффективно предотвращали развитие цереброваскулярных осложнений, но по-разному влияли на риск развития ИБС и летальный исход. Вместе с тем, лишь диуретики предотвращали развитие ИБС и снижали смертность от сердечно-сосудистых и всех причин у больных пожилого возраста с гипертонической болезнью. Авторы сделали вывод о том, что именно диуретики (но не блокаторы β -адренорецепторов!) можно считать препаратами первого ряда для начальной терапии АГ у больных пожилого возраста.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики особенно эффективны в качестве антигипертензивных средств не только у лиц пожилого возраста, но также у больных с систолической дисфункцией левого желудочка, остеопорозом и нефролитиазом.

Гидрохлоротиазид и хлорталидон оказывают длительное натрий- и диуретическое действие. Диуретический эффект гидрохлоротиазида продолжается до 12–18 часов, хлорталидона – до 24–72 часов. Продолжительность антигипертензивного действия данных тиазидных диуретиков превышает длительность их диуретического эффекта, поэтому они способны эффективно контролировать уровень АД на протяжении 24 часов.

Диуретики способны уменьшать реактивность сосудистой стенки в ответ на симпатическую стимуляцию, что связано с изменением соотношения внутри- и внеклеточного содержания ионов натрия. Они влияют на АТФ-азную активность мембран гладкомышечных клеток сосудов. Длительное снижение объема внеклеточной жидкости, обусловленное применением диуретиков, угнетает синтез и высвобождение ингибитора Na^+/K^+ -АТФ-азы. Повышение активности последней способствует снижению содержания внутриклеточного Na^{2+} и ионов кальция в гладких

мышцах, что приводит к вазодилатации. Уменьшением уровня внутриклеточного кальция объясняется тот факт, что диуретики снижают АД преимущественно у больных АГ с исходно повышенным сосудистым тонусом.

Снижение уровня внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках сосудистой стенки с последующей вазодилатацией происходит несмотря на то, что при длительном приеме тиазидных диуретиков уровень кальция в плазме крови превышает 2,5 ммоль/л. Эти препараты способствуют повышению реабсорбции кальция в проксимальном и дистальном отделах петли нефрона. Тиазидные диуретики вызывают также снижение экскреции кальция почками, блокируя фосфодиэстеразу и повышая активность цАМФ, что усиливает эффекты паратормона. Экскреция кальция с мочой может снижаться на 40–50%, однако обычно отмечается незначительное повышение уровня кальция в плазме крови – на 0,1–0,2 мг/дл.

Тот факт, что снижение экскреции кальция с мочой при приеме тиазидных диуретиков не вызывает значительного повышения его уровня в плазме крови, отражает наличие мощных регуляторных систем поддержания гомеостаза кальция на уровне целостного организма. При применении тиазидных диуретиков происходит замедление экскреции кальция с мочой, однако параллельно уменьшается его абсорбция в кишечнике и повышается накопление в костной ткани. Способность тиазидных диуретиков снижать кальцийурию имеет значение в предупреждении нефролитиаза, а способность повышать депонирование кальция в костной ткани – в профилактике остеопороза.

Снижение экскреции ионов кальция описано именно для тиазидных диуретиков, данный эффект не отмечен при использовании петлевых и калийсберегающих мочегонных средств. Кальцийсберегающее (гипокальцийурическое) действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков делает их особенно эффективными при лечении АГ у больных с сопутствующим остеопорозом. По некоторым наблюдениям, переломы костей гораздо реже наблюдаются у больных эссенциальной гипертонией, получающих терапию тиазидными диуретиками, по сравнению с больными, получающими другие антигипертензивные препараты.

Следовательно, женщинам в постменопаузальный период в качестве антигипертензивной терапии следует отдавать предпочтение тиазидным и тиазидоподобным диуретикам, особенно в случаях сопутствующего остеопороза.

Одним из важных факторов влияния на риск сердечно-сосудистой патологии и остеопороза у женщин в возрасте старше 55 лет является модификация образа жизни: диета, физическая активность и поддержание соответствующей массы тела. В большинстве развитых стран у женщин избыточная масса тела встречается намного чаще, чем у мужчин, а менопауза – это период, когда превышение массы тела более среднестатистической нормы для этого переходного этапа (0,5–1,5 кг) отмечается довольно часто. Кроме того, обусловленное гормональными изменениями перераспределение жировой ткани (в направлении от периферии к животу), которое начинается еще до наступления менопаузы, создает дополнительный риск развития сердечной патологии. Несмотря на то, что физическая активность предотвращает чрезмерное повышение массы тела в период менопаузы,

лишь 38% женщин в возрасте старше 19 лет регулярно занимаются физкультурой. Полчаса физических упражнений с нагрузкой ежедневно полезны и для сердечно-сосудистой, и для костной системы, риск переломов бедренной кости при этом существенно снижается. Таким образом, диета и физическая активность являются решающими компонентами превентивной медицины для женщин в период пре-, пери- и постменопаузы.

Соблюдение рациона питания, содержащего много овощей и фруктов, нерафинированных зерновых продуктов, орехов, нежирных молочных продуктов, ненасыщенных жирных кислот, в котором красное мясо заменено куриным и рыбой, позволяет замедлить рост индекса массы тела, снизить АД и уровень глюкозы в крови, положительно влияет на липидный спектр крови. Исследование DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) свидетельствует о том, что такой тип диеты не только эффективно снижает уровень систолического АД, но и улучшает качество жизни.

Для более эффективного лечения остеопороза у женщин с дисгормональными расстройствами в большинстве развитых стран назначается гормонозаместительная терапия. Общеизвестно, что заместительная гормональная терапия устраняет вегетативные и психические климактерические симптомы, а также обладает долгосрочными защитными эффектами, предотвращая потерю костной массы, т.е. явления остеопороза.

Другими элементами обменно-эндокринных расстройств в период постменопаузы являются развитие инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, дислипидемии, повышение факторов тромбообразования, появление абдоминального ожирения.

Известно, что зависимость уровня АД от массы тела у женщин выражена в большей степени, чем у мужчин [17]. Развитие висцерального ожирения в период постменопаузы обусловлено снижением активности липопротеинлипазы в жировой ткани бедренно-ягодичной области при одновременном ее повышении в абдоминальных и висцеральных адипоцитах. Снижение скорости обменных процессов, относительная гиперандрогения, усиленная глюкокортикоидная стимуляция, снижение уровня гормона роста, активация симпатической нервной системы, наблюдающиеся при угасании репродуктивной функции у женщин, также вызывают прибавку массы тела.

Инсулинорезистентность – важнейшее звено в патогенезе АГ. Инсулин повышает реабсорбцию ионов натрия в почках, способствуя задержке внеклеточной жидкости, и усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток артериол, вызывая сужение их просвета.

Принимая во внимание метаболические нарушения у женщин в период постменопаузы, особого внимания среди диуретиков заслуживает индапамид в форме ретард. Тиазидоподобный диуретик с вазодилатирующими свойствами индапамид обладает некоторыми преимуществами перед гидрохлортиазидом и хлорталидоном (Karlan N.M., 1996; Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1998).

Обладая такой же, как и другие тиазидные и тиазидоподобные диуретики, антигипертензивной эффективностью, индапамид не оказывает существенного влияния на липидный состав крови и углеводный обмен. Индапамид не снижает толерантности к глюкозе у больных АГ, в том числе сахарным диабетом, чем выгодно отличается от традиционных диуретиков, которые примерно в 30%

случаях вызывают нарушение толерантности к глюкозе (Karlan N.M., 1996). Высокая эффективность и метаболическая безопасность применения индапамида не вызывают вообще никакого сомнения после опубликования результатов исследований NESTOR, PROGRESS, ADVANCE, HYVET и МИНОТАВР.

Подводя итог, следует сказать, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики должны быть препаратами выбора в начале фармакологической терапии АГ у женщин с остеопорозом в постменопаузальный период. Они являются непревзойденными относительно снижения АД, уменьшения частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений при хорошей переносимости, к тому же они существенно дешевле.

Учитывая экономическую составляющую терапии пациентов, представляется важной возможность выбора качественных и доступных лекарственных средств среди генерических препаратов. Особого внимания заслуживает препарат Хемопамид Ретард (Nemofarm, Сербия), обладающий доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату.

Артериальная гипертензия у женщин – это наименее изученная область, только теперь мы становимся на тот путь, когда врач будет лечить женщину с АГ иначе, чем мужчину, учитывая и состояние менструальной функции, и возраст, и сопутствующие заболевания, и метаболические сдвиги.

Литература

1. Бобров В.А., Давыдова И.В. Симптоматические гипертензии. – К.: Четверта хвиля, 2003. – С. 112–115.
2. Липко Д.С., Левинзон А.М., Глезер Г.А. Гипотензивный эффект гидрохлортиазида и его сочетания с триамтереном // Сов. мед. – 1989. – №6. – С. 5–8.
3. Максуданов Т.У., Караманова Е.И., Ахмедова З.А. Применение триампура при недостаточности кровообращения // Клин. мед. – 1991. – №3. – С. 79–81.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Успехи и неудачи в разработке новых подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (обзор рандомизированных исследований, выполненных в 90-е годы). Часть II // Кардиология. – 2000. – №4. – С. 67–86.
5. Сидоренко А.Б., Романова Н.Е. Место диуретиков в гипотензивной терапии больных артериальной гипертензией с сопутствующими заболеваниями. Круглый стол // Кардиология. – 2000. – №5. – С. 83–96.
6. Сольский В.С. Артериальная гипертензия у женщин в репродуктивном, пре-, и постменопаузальном периодах жизни (Обзор литературы) // Репродуктивные здоровье женщины. – 2003. – №2 (14). – С. 107–112.
7. Тимошенко В. Климодиен – оберег женственности // Ліки України. – 2003. – №11. – С. 69.
8. Фролькис В., Поворознюк В., Евтушенко О., Григорьева Н. Экспериментальный остеопороз // Доктор. – 2003. – №6. – С. 48–52.
9. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
10. Lobo R.A. Менопауза: взгляд на проблему на зламі тисячоліть // Медицина світу. – 2001. – Т. 11, №6. – С. 295–308.
11. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.
12. Psaty B., Lumley T., Furberg C. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 2534–2544.
13. Raisz L.G. Остеопороз: 12 запитань, які найчастіше задають лікарі // Медицина світу. – 2000. – Т. 9, №4. – С. 173–182.
14. SHEP Cooperative Research Group Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension // JAMA. – 1991. – Vol. 265. – P. 3255–3264.
15. The Seventh Report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report // JAMA. – 2003. – Vol. 289 (19). – P. 2560–2572.
16. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension // JAMA. – 1967. – Vol. 202. – P. 116–122.
17. Williamson D.F., Pamuk E., Thun M. et al. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40–64 years // Am. J. Epidemiol. – 1995. – №141. – P. 1128–1141.