

## ГЛАВА 2

# МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

## 2.1. Особенности гормонального статуса и метаболизма у женщин в различные периоды жизни

По определению ВОЗ (1984) и Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (1998) выделяются основные периоды функционального состояния половых желез у женщин.

**Репродуктивный период** — период, который характеризуется регулярными менструальными кровотечениями и уровнем половых гормонов, достаточным для осуществления репродуктивной функции.

**Пременопауза** — период жизни женщины от начала снижения функции яичников до полного прекращения менструаций. На этот период указывает увеличение продолжительности менструального цикла и количества крови, выделяемой во время менструации.

**Менопауза** — момент последнего менструального кровотечения.

**Постменопауза** — период, который начинается после последнего менструального кровотечения и характеризуется полным прекращением менструаций в результате истощения фолликулярного аппарата яичников. Наступление постменопаузы можно констатировать ретроспективно через год после последней менструации.

**Перименопауза** — отрезок времени, охватывающий период пременопаузы и 1 год после последнего менструального цикла. Последний год перименопаузы совпадает по времени с первым годом постменопаузы. Термины перименопауза и климактерический период идентичны.

У женщин секретируются три основных вида эстрогенов:  $17\beta$ -эстрадиол, эстриол и эстрон. Наиболее активный эстроген —  $17\beta$ -

эстрадиол, меньшее значение имеет эстрон, а эстриол — наименее активный эстроген. В репродуктивном периоде концентрации основных женских половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) зависят от фаз менструального цикла.

По данным Е.М. Вихляевой (1998), в фолликулиновой фазе репродуктивного периода концентрация эстрадиола в плазме крови у женщин колеблется от 215 до 375 пмоль/л, а содержание прогестерона варьирует от 1,3 до 2,3 нмоль/л; в лютеиновой фазе цикла концентрация эстрадиола находится в пределах от 344 до 599 пмоль/л, а прогестерона — от 15,0 до 34,0 нмоль/л. По данным Н.П. Масловой и Е.И. Барановой (2000) у женщин с гипертонической болезнью, находящихся в репродуктивном периоде, эта закономерность сохранялась. Наиболее низкие значения концентрации эстрадиола и прогестерона в плазме крови определялись в фолликулиновой фазе менструального цикла. Концентрация эстрадиола была наибольшей в фазе овуляции, а самое высокое содержание прогестерона в плазме крови отмечено в лютеиновой фазе цикла. Достоверных отличий в уровне женских половых гормонов у больных ГБ женщин по сравнению со здоровыми женщинами выявлено не было.

По мнению большинства авторов, верхняя граница репродуктивного периода ограничена возрастом 45 лет. Этот возрастной период запрограммирован генетически заложенным в яичниках количеством фолликулов [Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н., 1998]. Далее начинается перименопауза или климактерический период, который продолжается 4–6 лет. Средний возраст наступления менопаузы в нашей стране — 48–52 года [Вихляева Е.М., 1998]. Прием гормональных контрацептивов, сопровождающийся блокадой овуляции, приводит к более позднему наступлению менопаузы.

В перименопаузальный период у женщин уменьшается число фолликулов в яичниках, что приводит к резкому снижению содержания  $17\beta$ -эстрадиола, прогестерона и ингибина, особенно ингибина В, в яичниках. Одновременно в перименопаузе увеличивается уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по сравнению с репродуктивным периодом. Действительно, универсальным гормональным признаком менопаузы является повышение уровня гонадотропинов (в особенности ФСГ) в плазме крови и резкое снижение эстрогенов в периферической крови. Высокий уровень ФСГ является компенсаторной реакцией гипофиза в ответ на снижение уровня эстрогенов, а также обусловлен уменьшением секреции ингибина — селективного ингибитора секреции ФСГ [Prior J.C. et al., 1996]. Возникающие в перименопаузе гормональные изменения приводят к развитию анову-



ляторных менструальных циклов, что способствует снижению фертильности, нарушениям менструального цикла, проявляющимся в виде увеличения его продолжительности, менометроррагии, дисфункциональных маточных кровотечений.

В период перименопаузы и в последующие годы постменопаузы уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) повышается в 3–3,5 раза, а уровень ФСГ в плазме крови возрастает в 10–20 раз. У женщин в 40–45 лет содержание ФСГ в крови составляет 3–25 мМЕ/мл, в 50–55 лет — 25–40 мМЕ/мл, в 60–65 лет — более 50 мМЕ/мл, и в последующие годы постепенно снижается. Как известно, эстрогены продуцируют не только яичники, но и печень, жировая ткань, при беременности — желтое тело, а позже — плацента. Биосинтез эстрадиола и эстрона осуществляется путем ароматизации андрогенов (андростендиона и тестостерона) в яичниках и надпочечниках, при этом  $17\beta$ -эстрадиол, продуцируемый яичниками, является наиболее активным, а эстрон, продуцируемый печенью и жировой тканью — менее активным эстрогеном. В печени оба гормона могут превращаться в эстриол — наименее активный эстроген. Для равноценного биологического эффекта необходимо трехкратное увеличение уровня эстрона по сравнению с эстрадиолом. Снижение биосинтеза эстрадиола в яичниках сопровождается продолжающейся продукцией андрогенов (андростендиона, тестостерона) в надпочечниках, что приводит к развитию относительной гиперандрогении [Репина М.А., 1999].

Постменопауза характеризуется прекращением менструальной функции вследствие истощения фолликулярного аппарата яичников. В постменопаузе происходят следующие гормональные изменения [Fisher N.D. et al., 1997]:

- высокий уровень гонадотропинов ФСГ и ЛГ, при этом индекс ЛГ/ФСГ менее единицы;
- низкий уровень эстрадиола (менее 80 пг/мл), индекс эстрадиол/эстрон менее единицы;
- низкий уровень прогестерона (менее 1,8 нмоль/л);
- низкий уровень ингибина и глобулина, связывающего половые гормоны.

Снижение синтеза эстрогенов яичниками сопровождается продолжающейся секрецией андростендиона. При этом секреция андростендиона и тестостерона сохраняется и в надпочечниках, что приводит к дальнейшему развитию гиперандрогении [Speroff L., 1993]. Снижение биосинтеза кальцитонина — гормона щитовидной железы, тормозящего резорбцию костной ткани и высвобождение из нее кальция и фосфата, приводит к быстро прогрессирующему остеопорозу.

розу. В пери- и постменопаузе не востребованность холестерина в качестве гормонального субстрата способствует развитию гиперлипидемии [Репина М.А., 1999].

Гормональные изменения в перименопаузе и постменопаузе приводят к формированию менопаузального (климактерического) синдрома, который подразумевает патологический симптомокомплекс, включающий нейровегетативные, обменно-эндокринные, психоэмоциональные нарушения, возникающие на фоне возрастных изменений в женском организме. По характеру проявлений и времени возникновения эти изменения разделены на 3 группы [Вихляева Е.М., 1998]:

- «ранние» симптомы (вазомоторные) — приливы жара, повышенная потливость, озноб, головная боль, кардиалгии, сердцебиение, раздражительность, беспокойство, депрессия;
- «средневременные» — урогенитальные нарушения, изменения кожи;
- «поздние» — остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания.

Изменение уровня эстрогенов и гестагенов на протяжении менструального цикла может влиять на чувствительность к инсулину, обмен липидов и липопротеидов (табл. 2.1). Так, эстрогены снижают циркулирующий уровень и накопление ХС ЛПНП в стенке артерий, способствуют повышению уровня ХС ЛПВП и простаглицлина, вазодилатации, обладают эффектом антагонистов кальция [Wenger N.K. et al., 1993]. Вазодилатирующее действие было также отмечено у прогестерона [Minshall R.D. et al., 2002].

Таблица 2.1

### Влияние различных гормонов на метаболические процессы у здоровых женщин

Гормональные показатели	Влияние на метаболические процессы
Эстрогены	Антиатерогенный эффект
Гестагены	Слабый проатерогенный эффект
Андрогены	Проатерогенный эффект
Глюкокортикоиды	Способствуют развитию инсулинорезистентности
Гормон роста	Способствует развитию инсулинорезистентности
Пролактин	Стимулирует синтез андрогенов в надпочечниках

Вместе с повышением уровня эстрадиола в крови, секретируемого созревающим фолликулом, до середины цикла прогрессивно нарастает и уровень гормона роста [Yen S.S.C. et al., 1970], пролактина [Vekemans M. et al., 1977], АКТГ и кортизола [Genazzani A.R. et al., 1975], окситоцина [Amico J.A. et al., 1981] и альдостерона [Michela-



kis A.M. et al., 1975]. Изменение чувствительности к инсулину влияет на уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), а соответственно, и на индекс свободных андрогенов (ИСА) [Plymate S.R. et al., 1988]. Уровень лептина постепенно нарастает на протяжении фолликулярной фазы, достигая пика в лютеиновую фазу менструального цикла [Hardie L. et al., 1997].

Вследствие вышеуказанных значительных колебаний исследуемых показателей на протяжении менструального цикла, все виды исследований (кроме определения содержания прогестерона в крови) необходимо проводить в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла (3-6-й день естественного или индуцированного гестагенами менструального цикла). При наличии олигоменореи раннюю фолликулярную фазу цикла следует подтверждать с помощью УЗИ органов малого таза.

При рассмотрении влияния эстрогенов на метаболические показатели необходимо учитывать, что по мере превращения эстрадиола сначала в эстрон, и далее в эстриол, их эстрогенное действие ослабевает. Среди андрогенов наиболее выраженным андрогенным действием обладает дигидротестостерон, образующийся в волосяных фолликулах кожи из тестостерона под действием фермента  $5\alpha$ -редуктазы. Более слабым андрогеном является тестостерон. Еще менее выраженным андрогенным действием обладают андростендион и дегидроэпиандростерон. Кроме того, эффекты андрогенов и эстрогенов, в том числе метаболические, обусловлены действием свободной фракции данных гормонов, величина которой зависит как от степени связывания с ГСПГ, так и от содержания данного глобулина в крови. Так, ГСПГ связывает около 45% находящегося в циркуляции эстрадиола и около 90% общего тестостерона. В результате, изменение содержания ГСПГ в крови под действием различных факторов приводит к резкому повышению или снижению уровня свободного тестостерона, гораздо меньше затрагивая концентрацию свободного эстрадиола в крови. Эстрогены и тиреоидные гормоны (особенно, трийодтиронин) стимулируют синтез ГСПГ в печени. Все остальные гормоны обладают противоположным действием.

Физиологические колебания соотношения эстрогенов, гестагенов и андрогенов в различные возрастные периоды жизни женщины, а также на протяжении менструального цикла и во время беременности обуславливают соответствующие изменения метаболических процессов. Аналогичным образом, патологическое изменение соотношения данных гормонов (недостаток эстрогенов или избыток андрогенов) может приводить к развитию у женщин метаболического синдрома.

## 2.2. Метаболический синдром в период полового созревания

### 2.2.1. Эпидемиология метаболического синдрома у детей и подростков

Распространенность компонентов метаболического синдрома у детей рассматривается в отечественной литературе в рамках либо самостоятельных отклонений, либо в рамках их сочетания в виде экзогенно-конституционального ожирения или пубертатно-юношеского диспитуитаризма. Известно, что подростки, у которых хотя бы один из родителей имеет метаболический синдром, имеют большую вероятность развития метаболического синдрома в дальнейшем [Pankow J.S. et al., 2004]. Так, среди подростков распространенность метаболического синдрома составила 4,2%, при этом среди девочек-подростков — 2,1%. Однако следует отметить, что среди подростков с избыточной массой тела у 28,7% лиц отмечается метаболический синдром. Полный метаболический синдром или сочетание 5 компонентов в виде инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, гиперлипидемии, гиперкоагуляционных изменений и артериальной гипертензии было отмечено у 23,8%, 4 компонента в разных сочетаниях — у 52,4%, 3 компонента — у 23,8% детей.

Хотя большинство эпидемиологических исследований метаболического синдрома касаются взрослых, установлено, что при наличии этого синдрома у родителей резко возрастает риск его развития у детей. В настоящее время были проведены лишь единичные исследования метаболического синдрома в детской и подростковой популяциях. Между тем, растущая распространенность ожирения у детей и подростков, а также высокая частота нарушений углеводного и жирового обмена на фоне ожирения обуславливают актуальность изучения метаболического синдрома именно в этой возрастной группе.

Так, В.А. Gower и соавт. (1999) указывают на наличие нарушения чувствительности к инсулину у детей в период полового созревания. Метаболические нарушения в период полового созревания у девушек являются весьма распространенной эндокринно-обменной патологией [Строев Ю.И. и др., 2003]. Наличие маркеров метаболического синдрома было отмечено при обследовании девушек в период юности [Ibanez L. et al., 1998]. Проявления метаболического синдрома были выявлены у американских подростков 9–19 лет как при наличии ожирения, так и без него [Cook S. et al., 2003]. В эксперименте на животных



была установлена возможность раннего появления маркеров метаболического синдрома с возраста 3–4 лет [Kaufman D. et al., 2005].

Частота нарушения толерантности к глюкозе среди детей и подростков, страдающих ожирением, в литературе освещена недостаточно [Chan J.M. et al., 1994]. O. Pinhas-Hamiel и соавт. (1996) указывают на увеличение доли СД 2-го типа среди детского населения с ростом частоты сопутствующих заболеваний. Так, заболеваемость СД 2-го типа среди подростков в г. Цинциннати (США) по сравнению с 1982 годом увеличилась в 10 раз. Среди подростков с впервые выявленным СД 2-го типа отмечается ожирение со средним значением индекса массы тела —  $37 \text{ кг/м}^2$ . Предполагается, что механизмы развития СД 2-го типа при ожирении у подростков могут быть такими же, как и у взрослых людей [Dietz W.H., 1998]. По данным S. Cook и соавт. (2003) у 4% подростков с нормальной массой тела и почти у 30% подростков с ожирением встречаются клинические проявления метаболического синдрома. Авторы также указывают на недостаточное количество исследований, проведенных в этой области, что подразумевает целесообразность изучения данного вопроса в дальнейшем.

### **2.2.2. Особенности нейроэндокринных взаимоотношений у девушек в период полового созревания**

**Препубертатный период.** В препубертатном периоде (в возрасте 8–10 лет) концентрация гонадотропных гормонов гипофиза (лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона) в крови колеблется от 1,6 до 2,0 и от 1,2 до 1,5 МЕ/л соответственно, что не достигает базального уровня женщин детородного возраста [Sklar C.A. et al., 1980] (табл. 2.2). Аналогичные данные приводит В.Ф. Коколина (2001), в которых концентрация фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона в периферической крови взрослых девушек составляет 1,6 МЕ/л (с колебаниями для ФСГ — от 1,0 до 1,6 МЕ/л, для ЛГ — от 1,3 до 2,3 МЕ/л) и не достигает нижней границы базального уровня этих гормонов у женщин репродуктивного возраста. Уровень прогестерона у девушек препубертатного возраста не меняется и соответствует нижней границе базальной секреции прогестерона у женщин репродуктивного возраста, т.е. 1,2–1,4 нмоль/л [Apter D. et al., 1987].

Стероидная функция яичников активизируется в конце препубертатного периода по сравнению с началом этого периода. Так, концентрация эстрадиола в крови возрастает с 62 (48–80) нмоль/л до 100 (68–148) нмоль/л, а тестостерона — с 0,6 (0,4–0,8) нмоль/л до 1,1 (0,8–1,4)

## 4.8. Коррекция углеводного и жирового обмена

Учитывая, что в основе патогенеза метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, методы его терапии должны быть направлены на повышение чувствительности тканей к инсулину.

При нормализации общего режима, физических тренировках, снижении массы тела происходит увеличение чувствительности тканей к инсулину, снижение или нормализация артериального давления и улучшение липидных показателей крови [Dengel D. et al., 1998]. В связи с этим важное место в комплексной терапии метаболического синдрома отводится разгрузочно-диетической терапии, лечебной физкультуре и здоровому образу жизни.

Физические тренировки усиливают инсулинобусловленный захват глюкозы скелетными мышцами, и увеличивают в них содержание глюкозотранспортного белка (GLUT4) [Dela F., 1996], а также способствуют нормализации липидных показателей крови [Dengel D. et al., 1998]. Умеренные физические нагрузки повышают чувствительность к инсулину не только у больных с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, но и у здоровых людей [Araujo-Vilar D. et al., 1997], что можно использовать в профилактических целях. Следует отметить, что механизмы положительного влияния физических тренировок на инсулинорезистентность могут быть реализованы как через усиление синтеза инсулиновых рецепторов гликогена, так и увеличение образования GLUT-4, транспортирующего глюкозу к мышечной ткани. Секреция инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, аргинином или жиром под влиянием физических тренировок уменьшается [Зимин Ю.В., 1996]. Однако позитивное действие физических тренировок, как правило, непродолжительное и через 5 дней после их прекращения показатели углеводного и жирового метаболизма возвращаются к исходным значениям [Mikines K.J., 1989]. Как показали многолетние исследования ученых Рокфеллеровского университета Нью-Йорка, физические нагрузки не особенно помогают в борьбе с лишней массой тела. Люди, соблюдающие диету и активно занимающиеся аэробикой и шейпингом, способны потерять до 10% своей массы тела, затем происходит адаптация и тело начинает терять на 15% меньше энергии. При высокой дислипидемии некоторые авторы рекомендуют определенную физическую нагрузку проводить сразу же после приема пищи для уменьшения посталиментарной гипергликемии и дислипидемии.



Развернутая схема медикаментозного воздействия на метаболизм жиров и углеводов приведена выше в таблице 4.1.

У больных СД, имеющих избыточную массу тела, наиболее эффективными являются производные бигуанидов. В настоящее время используются две группы препаратов бигуанидов: диметилбигуаниды и бутилбигуаниды. Наиболее часто из бигуанидов применяется метформин (сиофор, глиформин, глюкофаж). Бигуаниды способствуют повышению чувствительности тканей к инсулину, торможению глюконеогенеза в печени и уменьшению всасывания глюкозы в кишечнике. Наряду с этим бигуаниды обладают гипополипидемическим действием, что более подробно изложено в разделе 4.5.

Основными показаниями для лечения бигуанидами являются сахарный диабет 2-го типа с ожирением, СД 2-го типа при нормальной массе тела, при отсутствии эффекта от лечения препаратами сульфонилмочевины или при наличии гиперлипидемии. Противопоказания для лечения бигуанидами: сердечная и/или легочная недостаточность, острые проявления ИБС, хирургические вмешательства, почечная и печеночная недостаточность. Такие же противопоказания относятся и к производным сульфонилмочевины, однако, в отличие от бигуанидов, они могут применяться у пациентов с сердечной и легочной недостаточностью. В этих случаях могут быть использованы глибенкламиды (в частности, манинил), лечение которыми вызывает гипогликемию исключительно редко. Рядом исследователей показано, что лечение сиофором, при учете противопоказаний, не приводит к увеличению уровня молочной кислоты в крови у больных СД 2-го типа. Из побочных эффектов бутил- и диметилбигуанидов, отмечаются металлический привкус во рту, тошнота, диарея или  $V_{12}$ -дефицитная анемия из-за подавления всасывания последнего в кишечнике.

Лечение больных сахарным диабетом 2-го типа также следует начинать с диетотерапии. При этом необходимо исключить из пищи рафинированные углеводы (сахар и сахаросодержащие продукты). Примерно у 30% больных в условиях лечения только диетой достигается стойкая нормогликемия, нормализуется артериальное давление и содержание липидов в крови. Отмечено, что диетотерапия в сочетании с модификацией пищевого поведения дает хорошие результаты в лечении ожирения [Похис К.А. и др., 1999]. При отсутствии эффекта от диетотерапии (70% больных), к ней присоединяют лекарственную терапию пероральными сахароснижающими препаратами.

Показанием к назначению гиполипидемических препаратов является отсутствие нормализации липидного спектра крови после 3–6 месяцев немедикаментозной терапии. В США, в соответствии с рекомендацией Американской образовательной программы по атеросклерозу, за желаемый уровень принимается содержание ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л. При высоком уровне холестерина и ХС ЛПНП крови назначаются холестирамин или статины (симвастатин, правастатин), а при повышении содержания триглицеридов в крови показаны никотиновая кислота (аципимокс, индурацин), фибраты (безафибрат, гемфиброзил).

В настоящее время многие кардиологи считают оправданной гиполипидемическую терапию у всех больных с ИБС, вне зависимости от уровня ХС в крови. Вместе с тем, при назначении терапии данными препаратами следует иметь ввиду их побочные действия. Так, секвестранты желчных кислот, способные связывать желчные кислоты в просвете кишечника, уменьшают реабсорбцию желчных кислот, что ведет к усилению их синтеза в гепатоцитах и увеличению числа рецепторов для ЛПНП на их мембранах. Это в свою очередь ведет к более интенсивной аккумуляции ЛПНП из циркулирующей крови, приводящей к снижению уровня ХС на 8,5–26%. Однако применение их ограничивается повышением уровня ТГ в крови при длительном использовании, возникновением расстройств желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, констипации и неудобством постоянного приема больших доз для пациента. Гиполипидемическое действие никотиновой кислоты проявляется лишь при использовании больших доз, что приводит к большому количеству побочных явлений в виде болей в животе, кожного зуда, сыпи, гиперурикемии [Грацианский Н.А., 1994]. Побочные действия несколько снижаются при использовании медленно высвобождающихся форм.

Основой гиполипидемического действия никотиновой кислоты и ее производных является снижение синтеза ЛПОНП вследствие уменьшения количества свободных жирных кислот, поступающих из жировой ткани, снижение уровня ЛПНП в крови. Другим важным аспектом действия никотиновой кислоты является ее способность повышать уровень ХС ЛПВП, особенно ЛПВП<sub>2</sub>, что связано с уменьшением скорости их разрушения. При нормальной переносимости длительная терапия приводит к снижению уровня ТГ до 35%, ХС ЛПНП — до 20%, общего ХС — до 18–20% при некотором увеличении содержания ХС ЛПВП до 15% [Алмазов В.А. и др., 1999].

При использовании пробукола не отмечается существенных изменений липидного спектра крови, но тормозится перекисное окис-



ление липидов, уменьшается количество модифицированных липопротеидов в крови и их захват макрофагами [Алмазов В.А. и др., 1999]. Однако пробукол приводит к аллергическим реакциям, удлинению интервала QT на ЭКГ [Нечаев А.С. и др., 1993]. Полагают, что фибраты активируют специфические соединения, относящиеся к группе ядерных гормональных рецепторов, которые через взаимодействие с рядом других соединений изменяют скорость синтеза различных аполипопротеидов. Кроме того, они уменьшают темпы синтеза жирных кислот, триглицеридов и ЛПОНП с одновременным усилением их катаболизма в связи с усилением активности липолитических ферментов. Фибраты способствуют снижению уровня ТГ на 30–35%, сочетающемуся с умеренным снижением уровня общего ХС на 10–25%, с некоторым снижением ХС ЛПНП и увеличением ХС ЛПВП [Алмазов В.А. и др., 1999].

В Скандинавское исследование (4S) по вторичной профилактике ИБС было включено 827 женщин с ИБС, в возрасте от 35 до 70 лет с исходным содержанием общего ХС в крови от 213 до 310 мг/дл (5,5–8,0 ммоль/л, в среднем 6,7 ммоль/л). Больные были рандомизированы на лечение симвастатином (зокор) или плацебо; наблюдение продолжалось в среднем 5,4 лет. Целью лечения симвастатином (20–40 мг/сут) было снижение и поддержание общего ХС в пределах 3,0–5,2 ммоль/л. Эта цель была достигнута у 77% больных. У больных женщин общая и коронарная смертность достоверно не изменились, в то время как коронарные осложнения уменьшились на 34%, нефатальный инфаркт миокарда — на 36%.

В исследование CARE было включено 4159 больных, перенесших инфаркт миокарда, с уровнем ХС менее 240 мг/дл, из них 576 были женщины. В течение 5 лет больные принимали правастатин 40 мг или плацебо. В этом исследовании снижение коронарных осложнений у женщин (46%) было более выраженным, чем у мужчин (20%).

Таким образом, больным с клиническими проявлениями атеросклероза (ишемическая болезнь сердца или мозга, перемежающаяся хромота, аневризма аорты) с уровнем ХС более 5,0 ммоль/л, как мужчинам, так и женщинам, показано назначение статинов с целью снижения ХС ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Столь же интенсивной гиполипидемическая терапия должна быть у больных сахарным диабетом 2-го типа, имеющих особенно высокий риск развития ИБС. В коррекции гиперлипидемий с преобладанием повышенного уровня ТГ и низкого уровня ЛПВП у женщин необходимо

рассмотреть возможность лечения фибратами или никотиновой кислотой.

Лечение пациентов с метаболическим синдромом требует назначения большого количества лекарственных препаратов, и некоторые из них могут приводить к усилению инсулинорезистентности и способствовать ухудшению течения основного заболевания. Все это указывает на необходимость дальнейших исследований лекарственных препаратов, применяемых при лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, для возможной коррекции липидных и углеводных нарушений.

## **4.9. Лечение ишемической болезни сердца у женщин с метаболическим синдромом**

### **4.9.1. Бета-адреноблокаторы**

Бета-адреноблокаторы используются при лечении женщин, страдающих ИБС, как в репродуктивном возрасте, так и в период менопаузы. Препараты данной группы являются конкурентными ингибиторами связывания катехоламинов (адреналина и норадреналина) с  $\beta$ -адренорецепторами. Адренорецепторы были впервые описаны Алквистом в 1948 году. Он предположил, что в тканях существует два типа адренорецепторов, реагирующих на медиаторы симпатического отдела нервной системы —  $\alpha$ -адренорецепторы и  $\beta$ -адренорецепторы. Позже было установлено, что существует два подтипа  $\beta$ -адренорецепторов —  $\beta_1$  и  $\beta_2$ . В миокарде преобладают  $\beta_1$ -адренорецепторы, и через них опосредуется стимулирующее влияние на сердце, а  $\beta_2$ -адренорецепторы локализованы преимущественно в бронхах, гладкомышечных структурах сосудистой стенки, в поджелудочной железе, матке, и через них опосредуется ингибирующий эффект. Количество  $\beta$ -адренорецепторов не является постоянным и может увеличиваться при воздействии на них  $\beta$ -адреноблокаторов.

По фармакологическим свойствам в зависимости от преимущественного действия на  $\beta_1$ - или  $\beta_2$ -адренорецепторы  $\beta$ -адреноблокаторы классифицируются на:

- селективные (блокирующие  $\beta_1$ -адренорецепторы) — при увеличении дозы препарата может развиваться блокада и  $\beta_2$ -адренорецепторов;
- неселективные (блокирующие  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы).



Блокада  $\beta_1$ -адренорецепторов миокарда приводит к снижению сократимости, угнетению возбудимости и уменьшению частоты сердечных сокращений, замедлению скорости проведения импульса по проводящей системе сердца. Блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов приводит к периферической вазоконстрикции, повышению тонуса мускулатуры бронхов, гипогликемии и увеличению инсулинорезистентности, к проатерогенным изменениям липидного профиля. Селективность  $\beta$ -адреноблокаторов позволяет уменьшить частоту и выраженность экстракардиальных побочных эффектов, связанных с блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов.

Наличие или отсутствие у  $\beta$ -адреноблокаторов внутренней симпатомиметической активности указывает на способность, наряду с блокадой, стимулировать  $\beta$ -адренорецепторы. Препараты с внутренней симпатомиметической активностью не снижают риск наступления смерти от сердечно-сосудистых причин. В связи с этим их применение ограничено, а частичный агонизм к  $\beta$ -адренорецепторам в настоящее время считается недостатком  $\beta$ -адреноблокаторов. Наличие внутренней симпатомиметической активности лишает их кардиопротективного действия и в настоящее время трактуется как снижающее их клиническую ценность, особенно при склонности пациента к тахикардиям.

Наличие мембраностабилизирующей активности, которая обусловлена блокадой натриевых каналов, в терапевтических дозах не имеет клинического значения, а проявляется нарушениями ритма лишь при интоксикации вследствие передозировки.

$\beta$ -адреноблокаторы также различаются по липо- и гидрофильности. Жирорастворимые (липофильные) препараты быстро и почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте, метаболизируются в печени и проникают через биологические мембраны. Это обуславливает их кардиопротективное действие, способность проникать через гематоэнцефалический барьер, влиять на тонус блуждающего нерва, что способствует их антифибрилляционному применению. Водорастворимые (гидрофильные) препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер, меньше метаболизируются в печени и выделяются в основном почками.

Наличие у  $\beta$ -адреноблокаторов вазодилатирующих свойств может быть обусловлено различными механизмами, такими как способность блокировать не только  $\beta$ -адренорецепторы, но и  $\alpha$ -адренорецепторы (карведилол, лабетолол), способностью стимулировать продукцию монооксида азота в эндотелии (небиволол).

Назначение  $\beta$ -адреноблокаторов приводит к снижению артериального давления за счет уменьшения частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, центрального угнетения тонуса симпатического отдела нервной системы, блокады постсинаптических периферических  $\beta$ -адренорецепторов, блокады высвобождения ренина, повышения уровня простагландинов в сосудах и барорецепторной чувствительности.

Противопоказания к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов:

- синусовая брадикардия (менее 50 уд/мин);
- атриовентрикулярная блокада II и III степеней;
- синдром слабости синусового узла;
- бронхообструктивный синдром;
- феохромоцитома;
- сердечная недостаточность IV класса (по классификации NYHA);
- перемежающаяся хромота;
- язвенная болезнь желудка в стадии обострения.

Применение  $\beta$ -адреноблокаторов приводит к снижению общей смертности у больных с ИБС на 18–26%, а в группе больных высокого риска — до 46%.

Установлена высокая эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов у лиц страдающих ИБС, осложненной тяжелой сердечной недостаточностью (фракция выброса менее 35%). В исследовании CIBIS-II было обнаружено снижение общей смертности у таких больных на 44% при использовании бисопролола. В другом аналогичном исследовании с применением карведилола снижение общей смертности составило 65%. Таким образом,  $\beta$ -адреноблокаторы являются эффективным средством вторичной профилактики коронарной болезни сердца.

К позитивным аспектам применения  $\beta$ -адреноблокаторов следует отнести: снижение сердечно-сосудистой заболеваемости, эффективность для вторичной профилактики инфарктов и инсультов, выраженная антигипертензивная активность, длительный опыт клинического применения. К негативным аспектам следует отнести: снижение чувствительности к инсулину, ухудшение липидного профиля, возможное ухудшение течения хронических обструктивных заболеваний легких, заболеваний периферических артерий, маскирование симптомов гипогликемии, центральное действие в виде депрессии, бессонницы, кошмарных сновидений, сексуальные нарушения.