

О.А. КИСЛЯК¹, д.м.н., профессор, А.В. СТАРОДУБОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, Ю.Б. ЧЕРВЯКОВА¹, к.м.н.

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИГРЕНЬЮ

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Разбирается клинический случай артериальной гипертензии в сочетании с мигренью у женщины репродуктивного возраста. Обсуждается тактика антигипертензивной терапии с позиций лечения артериальной гипертензии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и предотвращения приступов мигрени. Проводится анализ существующих рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у женщин и предлагается алгоритм медикаментозной терапии, основанный на имеющихся данных об общности патофизиологических механизмов развития артериальной гипертензии и мигрени и результатах клинических исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мигрень, молодой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, блокаторы рецепторов ангиотензина, кандесартан.

O.A. KISLYAK¹, MD, Prof., A.V. STARODUBOVA^{1,2}, MD, Prof., Y.B. CHERVYAKOVA¹, PhD in medicine

¹ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN WOMAN OF REPRODUCTIVE AGE SUFFERING FROM MIGRAINE. CLINICAL REVIEW

A clinical case of the arterial hypertension in combination with migraine is considered in a woman of a reproductive age. The tactics of the antihypertensive therapy is discussed from the point of view of therapy of arterial hypertension and prevention of cardiovascular diseases and prevention of migraine attacks. Existing recommendations on prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases in women are analyzed and an algorithm of the drug therapy based on the available data about the general nature of pathophysiological mechanism of development of arterial hypertension and migraine is provided.

Keywords: arterial hypertension, migraine, young age, cardiovascular disease, angiotensin blocking receptors, Candesartan.

Согласно последним доступным европейским статистическим данным, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной более 4 млн смертей в Европе ежегодно, что составляет около 45% всех смертей [1]. Известно, что эффективными мерами снижения преждевременной смертности от болезней системы кровообращения являются не только лечение, но также первичная и вторичная профилактика. В связи с этим огромное внимание уделяется выявлению факторов риска (ФР) ССЗ и поражений органов-мишеней (ПОМ) на ранних этапах развития сердечно-сосудистой патологии. Хотя список традиционных ФР ССЗ у мужчин и у женщин одинаков, но многие авторы отмечают, что некоторые из них, прежде всего курение, сахарный диабет 2 типа (СД) и артериальная гипертензия (АГ), у женщин имеют большую значимость, чем у мужчин [2]. У молодых женщин при отсутствии 5 основных ФР (курения, АГ, СД, гиперхолестеринемии и избыточной массы тела) коронарная

болезнь и другие ССЗ встречаются редко. Но только 20% женщин моложе 40 лет удовлетворяют этим критериям низкого риска, в то время как 48% женщин имеют три или более ФР ССЗ [3].

Существуют гендерные различия в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В течение жизни риск возникновения ССЗ у мужчин выше, чем у женщин [2], но за последние десятилетия эти различия уменьшаются за счет снижения риска у мужчин и повышения его у женщин [3]. Более того, в настоящее время в Европе количество смертей женщин от ССЗ выше у женщин (2,2 млн), чем у мужчин (1,8 млн), причем ССЗ являются причиной смерти женщин в 49% случаев, а мужчин – только в 40% случаев [1]. Отмечается также, что эти гендерные различия во многом обусловлены более высоким числом женщин, умирающих от цереброваскулярных заболеваний, прежде всего от мозгового инсульта (МИ) [1].

В крупном исследовании, проведенном в Великобритании, в котором были проанализированы дебюты ССЗ у почти 2 млн пациентов и в задачи которого входило выявление возрастных и гендерных отличий первого проявления ССЗ у мужчин и женщин в возрасте 30–80 лет, было выявлено, что несмотря на то, что ассоциации между полом и первым проявлением ССЗ довольно вариабельны, мужской пол демонстрирует наименьшую ассоциацию с субарахноидальным кровоизлиянием, транзиторной ишемической атакой, геморрагическим инсультом, а наибольшую – с инфарктом миокарда, внезапной сердечной смертью и аневризмой аорты [4]. Соответственно, у женщин обнаружены противоположные ассоциации, которые, однако, максимально выражены в молодом возрасте, а к наступлению менопаузы различия стираются.

Интерес к цереброваскулярной патологии у женщин, в т. ч. мерам профилактики цереброваскулярных событий у женщин, и в репродуктивном возрасте высок. Так, в США опубликованы рекомендации по профилактике инсульта у женщин [5], основанием создания которых стали факты, выявленные во Фрамингемском исследовании, исследованиях NHANES (National Health and Nutrition Examination Study), INTERSTROKE Trial и некоторых других [6–8]. В этих исследованиях было обнаружено, что у женщин риск смерти от МИ выше, чем у мужчин, при АД 160/90 мм рт. ст. у женщин чаще имеется > 3 ФР ССЗ (53 vs 41%), женщины чаще получают антигипертензивную терапию (61,4 vs 56,8%), но реже комбинированную терапию, особенно в пожилом возрасте (старше 60 лет), неконтролируемая АГ чаще встречается у женщин (55,9 vs 50,8%), достижение целевого АД < 140/90 мм рт. ст., особенно в пожилом возрасте реже у женщин, чем у мужчин (23 vs 38%) [5].

Существуют гендерные различия в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В течение жизни риск возникновения ССЗ у мужчин выше, чем у женщин, но за последние десятилетия эти различия уменьшаются за счет снижения риска у мужчин и повышения его у женщин

Сегодня предлагается оценивать факторы риска ССЗ у женщин с позиций их большей или одинаковой с мужчинами значимости в отношении развития инсульта. Помимо «чисто женских» факторов риска мозгового инсульта (беременность, преэклампсия, гестационный диабет, прием оральных контрацептивов и др.), называются факторы риска мозгового инсульта, равные по значению для мужчин и женщин (предшествующее ССЗ, возраст, ожирение, курение и др.). Но что особенно важно – выделяются факторы, имеющие либо большую распространенность в женской популяции пациенток с инсультом, либо вносящие больший вклад в развитие мозгового инсульта у женщин. К таким факторам относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий

(ФП), психосоциальный стресс, депрессия и мигрень с аурой [5]. Отмечается, что одной с наиболее угрожающих комбинаций факторов риска у молодых женщин является комбинация артериальной гипертензии, приема оральных контрацептивов, курения и мигрени с аурой [5].

Значение такого ФР ССЗ, в т. ч. ФР мозгового инсульта, как артериальная гипертензия, не вызывает сомнений, поэтому неконтролируемая АГ является важнейшим состоянием, требующим коррекции и адекватной медикаментозной терапии для достижения целевого артериального давления с учетом особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы у женщин в разных возрастных группах и особенностей действия различных антигипертензивных препаратов [9].

В системе первичной и вторичной профилактики значительно меньше внимания уделяется такому фактору риска ССЗ, прежде всего фактору риска МИ, как мигрень, даже несмотря на то, что в настоящее время доказано, что риск ишемического инсульта достоверно повышается у молодых женщин с мигренью в сочетании с курением и приемом оральных контрацептивов

В системе первичной и вторичной профилактики значительно меньше внимания уделяется такому фактору риска ССЗ, прежде всего фактору риска МИ, как мигрень, даже несмотря на то, что в настоящее время доказано, что риск ишемического инсульта достоверно повышается у молодых женщин с мигренью в сочетании с курением и приемом оральных контрацептивов [10]. И хотя в качестве фактора риска не только МИ, но и инфаркта миокарда и других проявлений коронарной болезни называется определенная форма мигрени, а именно мигрень с аурой, имеются работы, в которых повышение риска сердечно-сосудистой патологии отмечено и при мигрени без ауры [11]. Анализ характера головных болей и выявление проявлений мигрени, равно как и диагностика данного состояния, у женщин с артериальной гипертензией репродуктивного возраста проводится крайне редко, хотя известно, что мигренью страдает 10–12% в популяции, а у женщин она встречается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин [12].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщина, 41 год. Обратилась к врачу в связи со стойким повышением АД до 160/90 мм рт. ст. (однократно регистрировалось АД 170/100 мм рт. ст.), сопровождающимся головными болями, с целью подбора антигипертензивной терапии.

Больная связывает головные боли с подъемами АД, даже несмотря на то, что головные боли у нее были с подросткового возраста, а с момента наступления менархе в возрасте 14 лет головные боли стали отмечаться в основном в перименструальный период, а с 19 лет ей стали говорить о наличии у нее менструальной формы мигрени.

Ее заболевание характеризовалось наличием приступов умеренной степени тяжести, легко купирующихся анальгетиками. В подростковом и молодом возрасте повышения АД не было. На фоне приема оральных контрацептивов существенной динамики приступов не было. Во время первой беременности в возрасте 25 лет после первого триместра беременности приступов мигрени не было, артериальной гипертензии не было. В период между двумя беременностями оральные контрацептивы не принимала, приступы мигрени были редкими и неинтенсивными. АД не повышалось. Во время второй беременности в возрасте 31 года была выявлена гестационная артериальная гипертензия с подъемами АД до 160/90 мм рт. ст., приступов мигрени после первого триместра беременности не было, но за время беременности у больной была выраженная прибавка массы тела – 16 кг. После этой беременности больной не удалось снизить вес (в настоящее время у больной избыточная масса тела, индекс массы тела (ИМТ) 28 кг/м²), а артериальное давление периодически повышалось, в связи с чем она нерегулярно принимала антигипертензивные препараты (в основном диуретики и бета-блокаторы).

Анализ характера головных болей и выявление проявлений мигрени, равно как и диагностика данного состояния, у женщин с артериальной гипертензией репродуктивного возраста проводится крайне редко, хотя известно, что мигренью страдает 10–12% в популяции, а у женщин она встречается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин

В течение последних трех лет атаки менструальной мигрени стали более продолжительными и интенсивными, а недавно появились приступы головных болей с тошнотой и иногда с рвотой сначала 3–4 раза в месяц, а последние полгода до 10 раз в месяц, плохо купирующиеся анальгетиками и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), которые пациентка принимает в большом количестве, при измерениях артериальное давление было повышенным. Постоянно принимает оральные контрацептивы, курит 5–7 сигарет в сутки (при попытках отказаться от курения больная набирала вес).

При осмотре по органам патологии не выявлено, окружность талии (ОТ) 84 см. При обследовании у больной было выявлено: общий холестерин – 4,9 ммоль/л, триглицериды 1,8 ммоль/л, креатинин 75 мкмоль/л, калий 4,2 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 91 мл/мин/1,73 м², глюкоза натощак 4,7 ммоль/л, однако при оральном глюкозотолерантном тесте уровень глюкозы был 8,9 ммоль/л. При ЭхоКГ данных за гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и диастолическую дисфункцию не обнаружено, на ЭКГ изменений не найдено, толщина интимы-медиа сонной артерии (ТИМ ОСА) 0,7 мм. Осмотр невропатолога патологии не выявил.

ДИАГНОЗ И ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТКИ

У пациентки была диагностирована артериальная гипертензия первой степени. Проведенное обследование не выявило сахарного диабета, поражения органов-мишеней. Оценка 10-летнего фатального риска ССЗ по шкале SCORE (System of Coronary Risk Estimation), которая учитывает лишь пол, уровень систолического АД (САД), курение, возраст и уровень общего холестерина, показала низкий (<1%) риск смерти от сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет у данной пациентки.

Однако у пациентки обнаружены множественные факторы риска (> 3 ФР) ССЗ: курение, избыточная масса тела, абдоминальное ожирение (АО), дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, метаболический синдром (МС), что даже при АГ первой степени согласно Рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии (2013) и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010) свидетельствует об умеренном/высоком общем сердечно-сосудистом риске (риск 2–3) [13, 14].

Степень сердечно-сосудистого риска (особенно риска МИ) у пациентки повышается и в связи с наличием у нее мигрени в сочетании с курением [5], т. к. курение, особенно у женщин в комбинации с самыми разными ФР, в т. ч. при метаболическом синдроме, ухудшает прогноз заболеваемости и смертности [15]. Диагноз мигрени у пациентки может быть установлен на основании последней версии рекомендаций Международного общества заболеваний, протекающих с головными болями (2013) [16]. Согласно предложенной в этих рекомендациях классификации и приведенным критериям диагноза, у пациентки длительное время была менструальная мигрень без ауры, а в настоящее время состояние можно оценить как хроническую мигрень. Современный взгляд на хроническую мигрень заключается в том, что данное состояние считается осложнением эпизодической мигрени, преимущественно у женщин вследствие усиления и утяжеления симптоматики.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МИГРЕНЬ

Прежде всего, следует отметить, что головные боли, которые пациентка связывала с повышением артериального давления, в действительности, по-видимому, являлись проявлением хронической мигрени. Действительно, долгое время поддерживалась точка зрения, что головная боль является одним из самых важных клинических симптомов повышения АД. Однако в настоящее время по результатам многочисленных исследований сделан обоснованный вывод о том, что умеренное повышение АД не может быть причиной головных болей у пациентов с АГ, только некоторые тяжелые формы АГ в редких случаях могут проявляться головными болями [10]. В рекомендациях Международного общества заболеваний, протекающих с головными болями (2013), указываются возможные

причины АГ, вызывающей головные боли: феохромоцитоз, гипертонический криз с острой гипертензивной энцефалопатией, преэклампсия [16]. Характер этих болей пульсирующий, а локализация, как правило, затылочная, редко лобная область.

В настоящее время по результатам многочисленных исследований сделан обоснованный вывод о том, что умеренное повышение АД не может быть причиной головных болей у пациентов с АГ, только некоторые тяжелые формы АГ в редких случаях могут проявляться головными болями

Что касается взаимосвязи АГ и мигрени, то все еще нет ясности в вопросе о том, может ли АГ усиливать проявления мигрени. Существующие данные противоречивы: так, считается, что между мигренью и САД существует обратная корреляция, а диастолическое артериальное давление (ДАД) демонстрирует прямую корреляцию с интенсивностью болей при мигрени, в то же время есть исследования, в которых показано, что неконтролируемая АГ может приводить к усилению проявлений мигрени [17]. Определенный вклад в формирование стабильной АГ у пациентки мог внести неконтролируемый избыточный прием НПВС, т. к. ряд препаратов этой группы могут усиливать АГ и поддерживать более высокий уровень АД. Одним из объяснений этих разноречивых данных является предположение о том, что оба состояния являются проявлением общей системной патологии с минимумом взаимных влияний, но при наличии выраженной эндотелиальной дисфункции, периферической вазоконстрикции, повышении сосудистой жесткости [10, 17].

Помимо артериальной гипертензии, у пациентки был выявлен симптомокомплекс метаболического синдрома, включающий абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемию и нарушение углеводного обмена. Возникновение метаболических нарушений в рамках МС у пациентки было связано с прибавкой массы тела во время беременности. Ранее нами было показано, что избыточная прибавка массы тела во время беременности у женщин с нормальной массой тела ассоциирована с высоким риском развития избыточной массы тела и ожирения, дислипидемии, прежде всего гипертриглицеридемии, постпрандиальной гликемии в отдаленные сроки после родов (5 лет и более) [18].

Ожирение является одним из наиболее важных ФР ССЗ у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2008 г., более 1,4 млрд взрослых людей в возрасте 20 лет и старше страдали от избыточной МТ, из них ожирением – свыше 200 млн мужчин и почти 300 млн женщин. По последним данным, в период с 1980 по 2013 г. в мире отмечено увеличение доли взрослых, имеющих индекс массы тела (ИМТ) выше 25 кг/м², с 28,8 до 36,9% у мужчин и с 29,8 до 38% у женщин. Хотя после 2006 г. темпы роста числа взрослых пациентов с ожирением в развитых странах замедлились, но ни в

одной стране мира на настоящий момент не удалось остановить этот рост [19].

По последним данным, характеристики АО (ОТ) лучше позволяют предсказывать риск ССЗ у женщин, чем ИМТ. В клинических исследованиях установлено, что у женщин ОТ более тесно связана с повышенным риском возникновения СД, чем ИМТ. Ассоциация мигрени, ожирения и метаболического синдрома активно обсуждается в медицинской литературе. Показано, что пациенты с мигренью часто имеют множественные метаболические нарушения, включающие инсулинорезистентность, снижение выработки адипонектина, дислипидемию и висцеральное ожирение, но в отличие от артериальной гипертензии развитие ожирения у пациентов с мигренью является важным фактором риска трансформации эпизодической мигрени в хроническую мигрень [20].

Нельзя исключить, что абдоминальное ожирение в структуре метаболического синдрома, возникшее у пациентки с мигренью, стало, с одной стороны, причиной утяжеления у нее мигрени с переходом менструальной мигрени в хроническую мигрень. С другой стороны, оно повлияло на развитие стабильной гипертензии и возрастанию сердечно-сосудистого риска до умеренного/высокого. Общность патогенеза МС и мигрени подтверждается тем, что многие трансмиттеры и гормоны, включая адипонектин, лептин, орексин-А, вовлечены в патогенез мигрени, метаболически активные адипоциты и макрофаги продуцируют многие медиаторы мигрени, которые повышаются на пике острого приступа мигрени [20].

ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА

С целью проведения первичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и в связи с вероятностью взаимовлияний имеющихся у нее коморбидных состояний пациентке необходимо рекомендовать комплексный подход к терапии с учетом наличия у нее АГ, метаболического синдрома, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и хронической мигрени.

Профилактические мероприятия должны включать полный отказ от курения, дозированное (но не чрезмерное) увеличение физических нагрузок, рационализацию питания и адекватную медикаментозную терапию для достижения целевых цифр АД и коррекции дислипидемии.

В Европейских рекомендациях по лечению дислипидемии (2016) приводятся целевые цифры липопротеинов низкой плотности (ЛНП), которые необходимо достичь при лечении пациентов очень высокого риска (< 1,8 ммоль/л), у пациентов высокого риска (< 2,6 ммоль/л) и у пациентов умеренного риска (< 3,0 ммоль/л) [21]. Учитывая, что у пациентки нами был определен сердечно-сосудистый риск 2–3, ей необходимо снизить уровень ЛНП как минимум до уровня менее 3,0 ммоль/л. В недавно завершеном исследовании HOPE 3 в течение 5,6 года как раз наблюдались пациенты умеренного риска [22]. В двух группах проводилась гипоплипидемическая терапия розувастатином 10 мг (n = 6,361) или плацебо (n = 6,344).

При терапии розувастатином была достигнута первая первичная конечная точка: «сердечно-сосудистая смерть/инфаркт миокарда/мозговой инсульт (розувастатин vs плацебо, 3,7 vs 4,8%, $p = 0,002$) и вторая первичная конечная точка: «сердечно-сосудистая смерть/инфаркт миокарда/мозговой инсульт/внезапная смерть/сердечная недостаточность/ревазуляризация (розувастатин vs плацебо, 4,4 vs 5,7%, $p < 0.001$), что, по сути, позволяет рекомендовать эту терапию широкому кругу пациентов умеренного риска, в т. ч. нашей пациентке.

Однако основой лечебной тактики у данной пациентки является лечение АГ и достижение целевых цифр АД. Сегодня целевыми цифрами АД для всех пациентов с АГ считаются цифры менее 140/90 мм рт. ст. (для пациентов с АГ и СД менее 140/85 мм рт. ст.) [13]. Несмотря на появление результатов исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), которые предполагают применение более низкого уровня систолического АД – менее 120 мм рт. ст., т. к. достижение такого уровня в данном исследовании приводило к уменьшению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, а также результаты недавно опубликованного метаанализа [23], снижение САД менее 120 мм рт. ст. и даже менее 130 мм рт. ст. у большинства пациентов с АГ не представляется целесообразным. Косвенным подтверждением этого являются результаты исследования HOPE-3, в котором? помимо оценки влияния на конечные точки розувастатина, пациентам умеренного риска назначалась терапия кандесартаном в дозе 16 мг + гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг ($n = 6,356$) или плацебо ($n = 6,349$) [22]. Результаты исследования свидетельствуют о том, что назначение гипотензивной терапии пациентам умеренного риска с САД менее 140 мм рт. ст. (т.е. при отсутствии артериальной гипертензии) не приводит к достоверному снижению риска ССЗ и улучшению прогноза у таких больных. Только у пациентов с АД $> 143,5$ мм рт. ст. было получено снижение сердечно-сосудистого риска на 27%. В данном случае пациентке показана антигипертензивная терапия для достижения АД менее 140/90 мм рт. ст. Учитывая наличие у нее мигрени, нежелательно снижать уровень САД ниже 120 мм рт. ст., т. к. при таком уровне АД риск развития мигрени на 56% выше, чем при САД 140 мм рт. ст., что должно отразиться на применяемых у нее дозировках антигипертензивных препаратов (АГП) [10].

Ожирение является одним из наиболее важных ФР ССЗ у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2008 г., более 1,4 млрд взрослых людей в возрасте 20 лет и старше страдали от избыточной МТ, из них ожирением – свыше 200 млн мужчин и почти 300 млн женщин

Для лечения АГ рекомендуется использование пяти основных классов АГП: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов АТ II

(БРА), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (ББ) и диуретики, для которых способность предупреждать развитие ССЗ доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях [13]. Все эти классы препаратов подходят для стартовой и поддерживающей терапии как в виде монотерапии, так и в составе определенных комбинаций.

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются факторы риска ССЗ, ПОМ, наличие различных ССЗ, сопутствующие состояния, в данном случае метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе и хроническая мигрень. Именно данное сочетание и должно повлиять на выбор класса АГП, а также конкретного представителя класса при назначении лечения.

В Европейских рекомендациях по лечению дислипидемии (2016) приводятся целевые цифры липопротеинов низкой плотности, которые необходимо достичь при лечении пациентов очень высокого риска ($< 1,8$ ммоль/л), у пациентов высокого риска ($< 2,6$ ммоль/л) и у пациентов умеренного риска ($< 3,0$ ммоль/л)

Среди препаратов, продемонстрировавших способность оказывать положительное влияние на разных стадиях сердечно-сосудистого континуума как при наличии АГ, так и без нее, особое место занимают препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет центральную роль как в возникновении АГ, так и в реализации патофизиологических процессов, которые в конечном итоге приводят к серьезным сердечно-сосудистым осложнениям, таким как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сосудистое ремоделирование, нефропатия, застойная сердечная недостаточность и др. Неблагоприятные эффекты ангиотензина II выражаются в вазоконстрикции, пролиферации, задержке натрия и воды, формировании ГЛЖ, повышении АД и др. Большое значение имеет тот факт, что в ряду состояний, при которых рекомендуются блокаторы РААС, важное место занимают нарушения липидного, углеводного обмена, сахарный диабет и метаболический синдром. Показано, что при инсулинорезистентности СД 2 типа и МС повышается активность РААС, повышается продукция системного и локального ангиотензина (АТ) II, а также отмечается увеличение экспрессии генов рецепторов АТ1, что, по-видимому, способствует усилению реализации отрицательных эффектов АТ II. Эти данные свидетельствуют в пользу необходимости использования блокаторов РААС у таких больных, причем все больше данных свидетельствуют о наибольшей эффективности в случае МС применения БРА. Практически для всех БРА характерно положительное влияние на метаболические процессы и способность предотвращать развитие СД. Так, в исследовании ALPINE БРА кандесартан не только продемонстрировал свою антигипертензивную эффективность, но и метаболиче-

скую нейтральность и способность предотвращать развитие сахарного диабета типа 2 и ССЗ. СД типа 2 был диагностирован у 4,1% пациентов контрольной группы, в группе кандесартана – всего 0,5% [24].

Основными свойствами AT1-рецепторов являются медиация вазоконстрикции и повышение АД, реабсорбции натрия в почечных канальцах, пролиферации клеток, в т. ч. гладкомышечных клеток в сосудах и сердце, что приводит к ремоделированию сосудистой стенки, гипертрофии миокарда, а также снижение эндотелиальной функции и усиление транспорта липопротеинов низкой плотности в сосудистую стенку. Для AT1-рецепторов также характерна активация симпатико-адреналовой системы, повышение чувствительности барорецепторов, задержка жидкости в организме. Свойства AT2-рецепторов во многом противоположны. Они способствуют дифференцировке клеток, регенерации тканей, апоптозу и, возможно, вазодилатации, подавляют клеточный рост. Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II позволяет осуществлять блокаду AT1-рецепторов при сохранении способности циркулирующего ангиотензина II взаимодействовать с AT2.

Наибольшую прочность связывания с AT1-рецепторами продемонстрировал представитель группы БРА кандесартан. Он не только прочно связывается с AT1-рецепторами, но и медленно диссоциирует из образовавшейся связи с ними. Блокаду AT1-рецепторов кандесартаном не может преодолеть даже значительное количество AII. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами (диссоциация полувыведения из AT1-рецепторов составляет 152 мин для кандесартана) способствует его накоплению и повторному связыванию с AT1-рецепторами. По способности вытеснять AII из связи с AT1-рецепторами человека кандесартан также превосходит другие БРА [24].

Этот же класс АГП продемонстрировал церебропротективные эффекты у пациентов с острым мозговым инсультом после МИ, а также положительное влияние на когнитивную функцию у пациентов с мигренью. Из всех сартанов наибольшие церебропротективные эффекты продемонстрировал кандесартан, в т. ч. в исследованиях ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors) и SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [25, 26].

Существует экспериментальное подтверждение церебропротективных свойств кандесартана. Так, было показано, что низкие дозы кандесартана, не снижающие АД, способны предотвращать МИ у гипертензивных крыс, а также были продемонстрированы преимущества кандесартана, несмотря на его гидрофильность, перед другими БРА при проникновении через гематоэнцефалический барьер, что позволяет этому препарату снижать неврологический дефицит и уменьшать размер очага инсульта [25]. Экспериментально было доказано, что кандесартан обеспечивает длительный ангиогенный эффект, что, по мнению ряда авторов, играет определяющую роль в нейровосстановительном процессе после инсульта, т. к. способствует нейрогенезу и синаптогенезу [26].

Применительно к данной пациентке особый интерес представляет анализ возможностей терапии кандесартаном пациентов с мигренью в целях предотвращения приступов мигрени и уменьшения симптоматики. В одном из исследований 60 пациентов с мигренью были рандомизированы в группы пациентов 18–65 лет, получающих кандесартан в дозе 16 мг и плацебо [25]. Лечение проводилось в течение 12 недель. Анамнез заболевания включал длительность заболевания как минимум 1 год, количество атак 2–6 в месяц, средний возраст на момент возникновения мигрени 19,2 года. В анализ вошли результаты лечения 12 мужчин и 45 женщин (средний возраст 43,8 года). Первичной конечной точкой было число дней с головной болью, а разнообразные вторичные конечные точки включали в себя число ней с мигренью и индекс тяжести головной боли.

Характеристики АО (OT) лучше позволяют предсказывать риск ССЗ у женщин, чем ИМТ. В клинических исследованиях установлено, что у женщин OT более тесно связана с повышенным риском возникновения СД, чем ИМТ

В группе пациентов, получавших кандесартан, отмечалось снижение первичной конечной точки на 26% ($p = 0,001$). Среднее число дней с мигренью в этой группе было 9,0 vs 12,6 в группе плацебо ($p < 0,001$). Вторичные конечные точки (среднее число часов с головной болью, среднее число часов с мигренью, средние дозы анальгетиков и триптанов и др.) снизились еще более значительно и высокодостоверно – на 64%. Число нежелательных эффектов в группе кандесартана было сопоставимо с группой плацебо. Это и другие исследования позволили включить единственный БРА кандесартан в дозе 16 мг в перечень препаратов, рекомендованных для профилактики мигрени [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе антигипертензивной терапии пациентки 41 года умеренного/высокого риска с артериальной гипертензией первой степени, метаболическим синдромом и мигренью можно рекомендовать использование блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана в дозе 16 мг в виде монотерапии. Обоснованность данного выбора определяется тем, что кандесартан, являясь АГП из группы БРА, способен реализовать все положительные свойства данной группы (стойкий антигипертензивный эффект с минимумом побочных эффектов и высокой приверженностью пациентов к лечению, метаболическая нейтральность, способность снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, предотвращать развитие СД), проявив и свои особые свойства (максимальная прочность связывания с AT1-рецептором, медленная диссоциация из связи с рецептором, церебропротективные свойства, в т. ч. в отношении профилактики МИ, свободное проникновение через гематоэнцефалический

барьер и, наконец, уникальное профилактическое влияние на мигрень, частоту и интенсивность приступов мигрени). Наряду с оригинальным препаратом, всеми перечисленными свойствами обладает препарат Ордисс® (Teva) – генерический кандесартан циклосетил, высокое качество которого подтверждается производством в соответствии со стандартами GMP, а полное соответствие оригинатору – исследованиями на терапевтическую и биоэквивалентность.

При необходимости, если целевое АД менее 140/90 мм рт. ст. у пациентки не будет достигнуто, кандесартан может быть рекомендован в комбинированной терапии с другими АГП. В этих случаях предпочтительны фиксированные комбинации для повышения приверженности пациентов к лечению [13, 14]. Фиксированные комбинации могут вклю-

чать тиазидные диуретики (при метаболическом синдроме предпочтителен гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг). Именно комбинация кандесартана в дозе 16 мг и гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг в исследовании HOPE-3 у пациентов умеренного риска доказала свою эффективность при наличии АГ и САД >143 мм рт. ст. [22]. С 2016 г. имеется возможность использовать единственную высокоэффективную генерическую фиксированную комбинацию кандесартана и гидрохлоротиазида Ордисс® Н (Teva).

Антигипертензивная терапия у данной пациентки может, помимо БРА или комбинации БРА с тиазидным диуретиком, включать и ББ (метопролол в дозе 47,5–200 мг/сут или небиволол 5 мг/сут), т. к. эти препараты, так же как кандесартан, рекомендованы для профилактики мигрени [27].



ЛИТЕРАТУРА

- Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 2016, 0: 1–14. doi:10.1093/eurheartj/ehw334.
- Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: 1243–62.
- Towfighi, A, Zheng, L, Ovbiagele, B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med*, 200, 169: 1762–1766.
- George J, Rapsomaniki E, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, Herrett E, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. How Does Cardiovascular Disease First Present in Women and Men? Incidence of 12 Cardiovascular Diseases in a Contemporary Cohort of 1 937 360 People. *Circulation*, 2015, 132: 1320–1328. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013797.
- Guidelines for the Prevention of Stroke in Women A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45: 1545–1588. DOI: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S, INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 2010, 376: 112–123.
- National Center for Health Statistics. Health, United States, 2011. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, 2012. <http://www.cdc.gov/nchs/ehs/content2011.htm#031>. Accessed December 31, 2012.
- Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, Wolf PA. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*, 2006, 37: 345–350.
- Подзолков В.И., Брагина А.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: фокус на лечение женщин. *Лечебное дело*, 2013, 2: 31–38.
- Табеева Г.Р., Муранова А.В., Кострыгина Е.Н., Сергеев А.В. Мигрень и артериальная гипертензия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2015, 7(4): 4–10.
- Kurth T, Diener HC. Current views of the risk of stroke for migraine with and migraine without aura. *Curr Pain Headache Rep*, 2006, 10(3): 214–20.
- Boubacar S, Assadeck H, Diallo IM, Cisse O, Ntenga P, Adji DB, Diagne NS, Maiga DD, Adehossi EO, Maiga Y, Toure K, Ndiaye M, Diop AG, Ndiaye MM. Migraine in women: what specificities? A review. *J Womens Health Care*, 2017, 6: 1. doi: 10.4172/2167-0420.1000349.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 2013, 31: 1281–1357.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*, 2010, 3: 5–26.
- Keto J, Ventola H, Jokelainen J, Linden K, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Timonen M, Ylisaakko-oja T, Auvinen J. Cardiovascular disease risk factors in relation to smoking behaviour and history: a population-based cohort study. *Open Heart*, 2016, 3: e000358. doi: 10.1136/openhrt-2015-000358.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia*, 2013, 33(9): 629–808. International Headache Society 2013 Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/0333102413485658.
- Hamed SA. Blood pressure changes in patients with migraine: evidences, controversial views and potential mechanisms of comorbidity. *J Neurology and Neuroscience*, 2010, 2: 2. doi:10.3823/306.
- Стародубова А.В., Драенкова О.В., Кисляк О.А., Копелев А.М., Косюра С.Д., Хаутиева Ф.М., Сергиенко В.И., Говорун В.М., Дездежа Л.В. Особенности жирового обмена у молодых женщин с избыточным и нормальным приростом массы тела во время беременности. *Вестник Российского государственного медицинского университета*, 2009, 2: 10–15.
- Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, 2012. 122 p.
- Sachdev A, Marmura MJ. Metabolic syndrome and migraine. *Frontiers in Neurology*, 2012, 3: 8. Doi: 10.3389/fntr.2012.00161.
- 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Aug 27. pii: ehw272. [Epub ahead of print]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999–3058.
- Cushman WC, Goff DC. More HOPE for prevention with statins. *New Engl J Med*, 2016, DOI: 10.1056/NEJMe1603504. Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.
- Bundy J D, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, He H, Chen J, Whelton PK, He J. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. doi: 10.1001/jamacardio.2017.1421. Published online May 31, 2017.
- Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2011, Published online March 18, 1470320310391503.
- Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 289(1): 65–69.
- Soliman S, Ishrat T, Pillai A, Somanath P R, Ergul A, El-Remessy AB, Fagan SC. Candesartan Induces a Prolonged Proangiogenic Effect and Augments Endothelium-Mediated Neuroprotection after Oxygen and Glucose Deprivation: Role of Vascular Endothelial Growth Factors A and B. *J Pharmacol Exp Ther*, 349: 444–457.
- The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines. *Headache*, 2012, 52: 930–945.