

Литература

1. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 2). – 2008; 7 (6).
2. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Воловец С.А. и др. Комбинированная терапия дисциркуляторной энцефалопатии // Consilium medicum. – 2005; 7 (8): 686–692.
3. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте // Рос. мед. журн. – 2002; 10 (12): 1–4.
4. Letzel H., Schictiger U. Применение Актовегина у пожилых пациентов с органическим синдромом. Мультицентровое исследование 1549 пациентов // Рос. мед. журн. – 2003; 11 (21): 3–6.
5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 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) // J. Hypertens. – 2007; 25: 1105–1187.
6. Sink K., Leng X., Williamson J. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study // Arch. Intern Med. – 2009; 169 (13): 1195–1202.

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

Professor V. Shmyrev, MD^{1,2}; A. Vasilyev, Candidate of Medical Sciences¹; L. Minushkina, MD¹; M. Rudas^{1,2}

¹Training and Research Medical Center, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; ²Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow
The paper considers some aspects of the pathogenesis and current potentials of diagnosis, differential diagnosis, and treatment of chronic cerebral circulatory disorders.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Журнал «Медицинская сестра» —

издание, необходимое
руководителям
медицинских учреждений —
главным врачам,
их заместителям
по сестринскому
персоналу,
специалистам-практикам,
преподавателям
и студентам
всех медицинских
образовательных
учреждений

Подписаться можно
с любого месяца

Полугодовой
подписной индекс
по каталогу
«Роспечать» — **47989**
по каталогу
«Пресса России» — **44463**
по каталогу «Почта России» — **73257**

Подписка на электронную версию журнала
на сайте www.rusvrach.ru



**ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»**

ПРИМЕНИМА ЛИ КОМБИНАЦИЯ β-АДРЕНОБЛОКАТОРА И ДИУРЕТИКА ПРИ АГ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ?

В. Подзолков, доктор медицинских наук, профессор,

А. Тарзиманова, кандидат медицинских наук

И МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: tarzimanova@mail.ru

В выборе тактики лечения артериальной гипертензии следует учитывать гендерные различия в заболеваемости, течении и исходах патологии. Комбинация β-адреноблокатора (бисопролол) с гидрохлортиазидом с учетом активации симпатической нервной системы у женщин в пери- и постменопаузе обеспечивает адекватный антигипертензивный эффект.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, постменопауза, β-адреноблокаторы, гидрохлортиазид.

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему доминируют в структуре общей смертности, составляя в России 57%. Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных ССЗ и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ). Рост смертности от ССЗ определяет высокую актуальность проблемы лечения АГ. В последнее время объектом пристального внимания исследователей стали гендерные различия в заболеваемости, течении и исходах АГ, что необходимо учитывать в индивидуализированном выборе тактики лечения.

Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в России, свидетельствуют о наличии АГ у 39,2% мужчин и 41,1% женщин [1]. Наиболее значимый рост распространенности АГ отмечен у женщин старше 50 лет. До наступления менопаузы АГ в женской популяции встречается гораздо реже, чем у мужчин, что объясняется разнонаправленным действием тестостерона и эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Повышение АД долгое время считали более характерным для мужчин, однако сегодня получены убедительные данные, подтверждающие, что в старшей возрастной группе распространенность АГ у женщин значительно выше.

Доказано, что с наступлением менопаузы систолическое артериальное давление (САД) увеличивается на 4–5 мм рт. ст. (как при офисном измерении, так и по данным суточного мониторинга АД). У женщин старшего возраста чаще, чем у мужчин, встречается изолированная систолическая АГ. Повышение уровня пульсового давления у женщин является независимым предвестником последующих коронарных событий, поскольку способствует росту массы миокарда и появлению гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Существует линейная зависимость между уровнем АД и риском развития осложнений: чем выше АД, тем больше вероятность развития ИМ, МИ, хро-

нической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической почечной недостаточности (ХПН) [1].

Возрастание заболеваемости АГ в пери-, а затем в постменопаузе связано прежде всего с гормональной перестройкой женского организма. Дефицит эстрогенов в постменопаузе способствует изменению функции эндотелия и гладкомышечных структур сосудистой стенки, повышению тонуса симпатической нервной системы (СНС), активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), изменению массы тела и его пропорций. В период постменопаузы повышается образование катехоламинов и наблюдается четкий сдвиг активности вегетативной нервной системы в сторону усиления симпатического тонуса, что способствует активации РААС, увеличению уровня ангиотензина II и альдостерона в плазме крови и приводит к повышению АД. Кроме того, дефицит эстрогенов вызывает увеличение реакции сосудистой стенки на норадреналин, что обуславливает выраженные прессорные реакции и во многом определяет высокую вариабельность АД в течение суток.

Данные об активации СНС при АГ у женщин в пери- и постменопаузе подтверждаются результатами исследования с применением трансдермальной терапии эстрогенами. Коррекция гипоестрогении, по данным микронейрографии, обеспечивала снижение симпатической активации [14]. Важнейшая роль активации СНС в повышении АД, формировании АГ и поражении органов-мишеней общепризнана. Известно, что СНС и РААС находятся в тесной физиологической взаимосвязи, обеспечивая тонкую регуляцию деятельности сердца и сосудов. Высокая активность СНС при АГ у женщин в пери- и постменопаузе делает β -адреноблокаторы (БАБ) препаратами выбора у пациентов этой группы для лечения АГ.

В последние годы вопрос о назначении БАБ при лечении АГ остается предметом конструктивной дискуссии, тем не менее препараты этого класса с учетом активации СНС у женщин в менопаузе обеспечивают адекватный антигипертензивный эффект. Согласно последним национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2010), при наличии таких показаний, как ХСН, перенесенный ИМ, стенокардия и наджелудочковые тахикардии, назначение БАБ для лечения АГ является абсолютно оправданным. При отсутствии этих дополнительных показаний вопрос о целесообразности терапии АГ с помощью БАБ продолжает обсуждаться. Поводом для сомнений в эффективности лечения БАБ больных с АГ стали мета-анализы исследований LIFE, ASCOT-BPLA, INVEST, ELSA [3, 4, 13, 15], в которых использовали гидрофильный препарат атенолол.

Мета-анализ, включивший 14 контролируемых испытаний [10], показал, что при терапии БАБ риск инсульта был на 16% выше, чем при применении других антигипертензивных препаратов. Однако ни в одном из исследований, включенных в этот мета-анализ, не применялись современные БАБ (такие, как бисопролол, карведилол, небиволол и др.). БАБ – весьма гетерогенная группа с различной β_1 -селективностью и влиянием на β_2 -рецепторы. Необходимо отметить, что индекс селективности β_2/β_1 составляет у атенолола всего 5,7, а у бисопролола – 19,6.

Имеющиеся обобщенные данные об эффективности БАБ при АГ нельзя считать однозначными. В большинстве случаев в клинических исследованиях, включенных в мета-

анализы, оценивали атенолол, реже – БАБ I поколения, часто неселективные. Поэтому мнение о неэффективности всего класса БАБ при АГ представляется по меньшей мере преждевременным и недостаточно обоснованным.

В частности, бисопролол не только не уступает по антигипертензивному действию другим БАБ, но и по ряду показателей превосходит их. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании BISOMET показано, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на САД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) при физической нагрузке. Бисопролол оказался предпочтительнее метопролола при лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией [8].

Известно, что при АГ у женщин в постменопаузе быстро развиваются поражение органов-мишеней, гипертрофия миокарда концентрического типа. В сравнительном рандомизированном исследовании, продолжавшемся 6 мес, бисопролол в дозе 10–20 мг/сут вызывал достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка на 11%, что было сопоставимо с эффектом эналаприла в дозе 20–40 мг/сут [7].

Существенным аргументом против применения БАБ при АГ служит возможность развития сахарного диабета (СД) de novo (иными словами, продиабетогенное действие БАБ). Способность различных классов антигипертензивных препаратов влиять на число новых случаев СД у больных АГ оценена в недавнем мета-анализе 22 клинических исследований, включивших 143 153 пациента [5]. В качестве референтного агента использовали диуретики, для которых отношение шансов (ОШ) было принято за 1,0. По влиянию на число новых случаев СД классы антигипертензивных препаратов и плацебо расположились в следующем порядке: блокаторы рецепторов ангиотензина – БРА (ОШ – 0,57), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (ОШ – 0,67), аскорбиновая кислота (АК) (ОШ – 0,75), плацебо (ОШ – 0,77), БАБ (ОШ – 0,90). Таким образом, при сравнении с плацебо БРА, ИАПФ и АК достоверно снижали число новых случаев СД, тогда как диуретики и БАБ – увеличивали. Однако при рассмотрении отдельных БАБ оказывается, что разные препараты обладают разным продиабетогенным потенциалом. Показано, что у больных АГ и СД типа 2 после приема бисопролола и небиволола не наблюдалось изменения уровня глюкозы в крови, тогда как лечение атенололом приводило к достоверному повышению ее уровня. Этот факт подчеркивает существенные различия между отдельными БАБ. Так, показано, что бисопролол практически не влияет на уровень глюкозы в крови у больных с СД, при этом не требуется коррекции доз гипогликемизирующих средств [2].

Побочные эффекты БАБ хорошо известны, однако необходимо помнить, что многие из них обусловлены блокадой β_2 -адренорецепторов (например, бронхиальная обструкция), что отчетливо проявляется при использовании неселективного БАБ пропранолола. Применение высокоселективных БАБ, таких как бисопролол, сопряжено с меньшим количеством побочных действий. Метаболическая нейтральность и безопасность бисопролола позволяют использовать его в лечении женщин с АГ.

Многим пациентам с АГ, которым назначают БАБ для усиления антигипертензивного эффекта, применяют их комбинацию с тиазидным диуретиком. Согласно

Европейским рекомендациям (2007) по диагностике и лечению АГ, не рекомендуется использовать комбинацию БАБ+тиазидный диуретик, поскольку она отрицательно влияет на метаболизм и учащает возникновение новых случаев СД. Однако А. Jounela и соавт. было доказано, что сочетание БАБ с низкой дозой гидрохлортиазида (ГХТ) метаболически нейтрально [9].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появилась новая фиксированная комбинация высокоселективного БАБ бисопролола 2,5/5/10 мг и ГХТ 6,25 мг (Лодоз). Поскольку в состав препарата входят пролонгированный высокоселективный БАБ бисопролол, нейтральный в отношении углеводного и липидного обмена, а также малая доза ГХТ, препарат не влияет на параметры углеводного, липидного, пуринового и электролитного обмена.

Комбинация бисопролол+ГХТ имеет достаточную доказательную базу. В исследовании W. Frishman и соавт. участвовали 512 пациентов, объединенных в 12 групп. В течение 12 нед они получали монотерапию бисопрололом в дозах 2,5; 5; 10 и 40 мг/сут, монотерапию ГХТ в дозах 6,25 или 25 мг/сут, а также комбинированную терапию бисопролол+ГХТ в различных сочетаниях доз. Антигипертензивный эффект при приеме комбинации бисопролола 2,5 мг/сут и ГХТ 6,25 мг/сут наблюдался у 61% пациентов, при приеме комбинации бисопролола 5 мг/сут с ГХТ 6,25 мг/сут – у 73%; при увеличении дозы бисопролола до 10 мг/сут число обследованных, ответивших на терапию, возрастало до 80% [6].

J. Neutel и соавт. показали [11], что комбинация бисопролол+ГХТ значительно эффективнее снижает АД, чем терапия амлодипином или эналаприлом. Через 18 нед лечения снижение ДАД у больных, получавших комбинацию бисопролол+ГХТ, было достоверно больше, чем при приеме эналаприла и амлодипина. Частота антигипертензивного эффекта комбинации бисопролол+ГХТ составила 84% (при применении амлодипина – 70%, эналаприла – 52%).

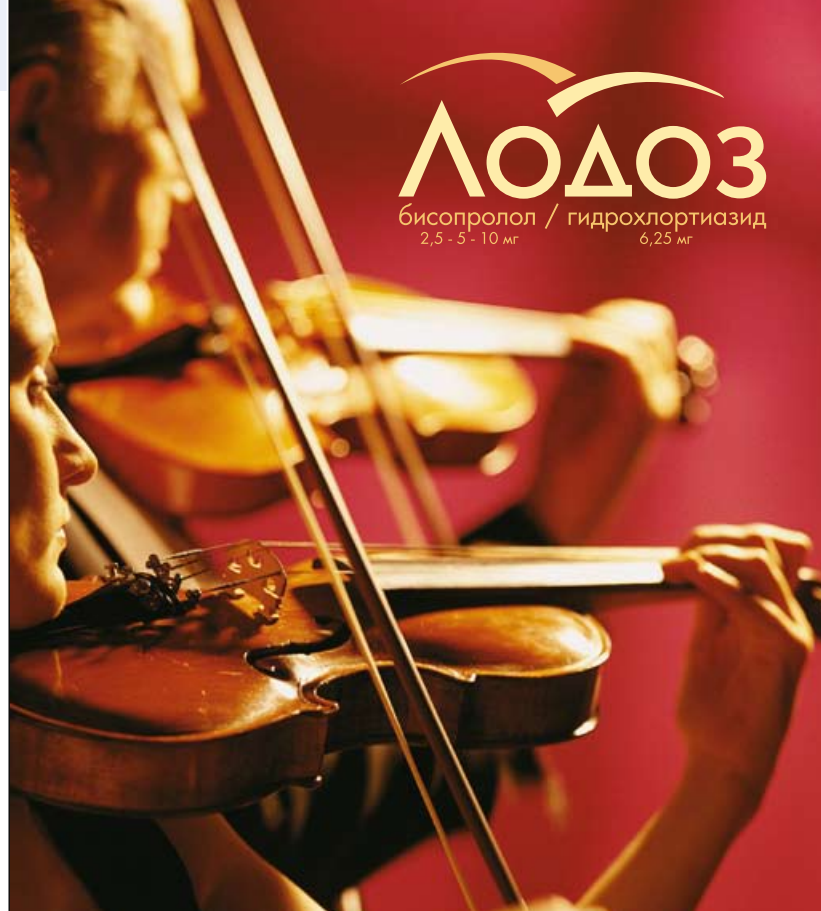
В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эффективность антигипертензивной терапии комбинации бисопролол+ГХТ 6,25 мг и лозартана [12]. При приеме комбинации бисопролол+ГХТ отмечено значительно большее снижение уровня САД и ЧСС, чем при приеме лозартана или комбинации лозартан+ГХТ. Авторы сделали вывод, что комбинация бисопролол+ГХТ эффективна при лечении АГ у пациентов с высокой ЧСС.

Таким образом, комбинацию бисопролол+ГХТ можно рассматривать как препарат выбора в лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией. Благоприятный метаболический профиль, низкая частота побочных эффектов и данные о высокой эффективности комбинации бисопролол+ГХТ в разных возрастных группах позволяют рекомендовать ее для широкого использования в лечении АГ у женщин в пери- и постменопаузе.

Литература

1. Чазова И.Е., Сметник В.П., Подзолков В.И. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов // Росс. кардиол. журн. – 2008; 4 (72): 40–58.
2. Czurgiga I., Riecanaky I., Bodnar J. et al. Comparizon of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS) // Cardiovasc. Drug Ther. – 2003; 17 (3): 257–263.

ЛОДОЗ
бисопролол / гидрохлортиазид
2,5 - 5 - 10 мг / 6,25 мг



Сочетание рождает гармонию

- Уникальная высокоэффективная комбинация бисопролола и низкой дозы диуретика
- Высокий уровень безопасности – доказанная метаболическая нейтральность
- Положительное влияние на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией



NYCOMED

3. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*. – 2002; 359: 995–1003.

4. Dahlöf B., Sever P., Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA); a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*. 2005; 366: 895–906.

5. Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // *Lancet*. – 2007; 369: 201–207.

6. Frishman W., Brizzynski B., Coulson L. et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension: treatment with Bisoprolol and Hydrochlorothiazide // *Arch. Intern. Med.* – 1994; 154: 1461–1468.

7. Gosse P., Roudaut R., Herrero G. et al. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1990; 16 (5): 145–150.

8. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) // *Eur. Heart. J.* – 1987; 8: 103–13.

9. Jounela A., Lilya M., Lumme J. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effect // *Blood Press.* – 1994; 3 (4): 231–235.

10. Lindholm L., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta-blockers remain the first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet*. – 2005; 366: 1545–1553.

11. Neutel J., Rolf C., Valentine S. et al. Low-dose combination therapy as first line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of Bisoprolol/6,25 HCTZ versus Amlodipine, Enalapril and placebo // *Cardiovasc. Rev. Rep.* – 1996; 17: 33–45.

12. Papademetriou V., Neutel J., Narayan P. et al. Comparison of Bisoprolol and low-dose Hydrochlorothiazide combination with Losartan, alone or in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension; a double blind, randomized, placebo-controlled trial // *CVR R.* – 1998; 1–8.

13. Pepine C., Handberg E., Cooper-DeHoff R. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease // *JAMA*. – 2003; 290: 2805–2816.

14. Vongpatanasin W., Tuncel M., Mansour Y. et al. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women // *Circulation*. – 2001; 103: 2903–2908.

15. Zanshetti A., Bond M., Henning M. et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis // *Circulation*. – 2002; 106: 242

MAY A COMBINATION OF A β -ADRENOBLOCKER AND A DIURETIC BE USED IN HYPERTENSION IN POSTMENOPAUSE?

Professor V. Podzolkov, MD; A. Tarzimanova, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Choice of hypertension treatment policy needs gender-related differences in its incidence, course, and outcomes to be kept in mind. With allowance made for sympathetic nervous system activation in peri- and postmenopausal women, a combination of a β -adrenoblocker (bisoprolol) and hydrochlorothiazide provides an adequate antihypertensive effect.

Key words: hypertension, postmenopause, β -adrenoblockers, hydrochlorothiazide.

ЗОФЕНОПРИЛ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: КЛИНИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ И ВАЗОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ В ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ПРОЕКТЕ SMILE

Г. Киякбаев, доктор медицинских наук, профессор

РУДН, Москва

E-mail: gayratk@rambler.ru

В рамках крупномасштабного проекта SMILE с использованием зофеноприла доказаны целесообразность и безопасность раннего назначения препарата у гемодинамически стабильных больных с передним инфарктом миокарда без тромболитической терапии (независимо от их возраста, глубины поражения миокарда, наличия или отсутствия артериальной гипертензии и сердечной недостаточности). Получено клиническое подтверждение способности зофеноприла оказывать антиишемическое действие независимо от его антигипертензивных эффектов.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, инфаркт миокарда, сульфгидрильная группа, липофильность, зофеноприл.

Смертность и инвалидизация, связанные с острым инфарктом миокарда (ИМ), остаются высокими даже в развитых странах, что определяет необходимость дальнейшей оптимизации лечебно-диагностического пособия. Данные о ранней активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при ИМ, ее вовлечении в патогенез сердечной недостаточности и прогрессирование коронарной болезни сердца в постинфарктном периоде [25, 29] стали веским основанием для изучения возможностей ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) как основных средств лечения больных с ИМ.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ОБОСНОВЫВАЮЩИЕ НАЗНАЧЕНИЕ ИАПФ ПРИ ИМ

Основным фармакологическим свойством этих препаратов является их способность конкурентно блокировать превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II за счет снижения активности циркулирующего и тканевого АПФ. Помимо гемодинамических и нейрогормональных эффектов, выделяют такие важные свойства, как антипролиферативное, ренопротективное, фибринолитическое и антиатеросклеротическое действие, присущие ИАПФ как классу лекарственных средств [23]. Такое многоплановое действие ИАПФ обеспечивает кардио- и вазопротекцию при различных заболеваниях, включая ИМ. Причем долговременные защитные эффекты в сосудистой стенке, сердце и почках реализуются прежде всего через влияние на тканевую РААС [13].