



БУЗОО  
«Клинический  
диагностический  
центр» (г. Омск)

# Применение комбинации бета-адреноблокатора и диуретика при артериальной гипертонии и метаболическом синдроме у женщин

Л.В. ПЛЯШКО, Н.Л. ТИТОВА, Н.М. ЗВЕРЕВА

*Проведен анализ эффективности и безопасности комбинации бета-адреноблокатора и диуретика у 78 женщин в возрасте от 35 до 55 лет с артериальной гипертонией (АГ) и метаболическим синдромом (МС). Мягкий гипотензивный эффект с улучшением суточного профиля артериального давления (АД), снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также нейтральное влияние на показатели углеводного и липидного обмена позволяют рекомендовать препарат Лодоз (фиксированная комбинация бисопролола в дозе 2,5/5/10 мг и гидрохлортиазида в дозе 6,5 мг) для лечения пациентов с АГ и МС.*

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему доминируют в структуре общей смертности в России, составляя 57%. Артериальная гипертония (АГ) остается одним из самых распространенных ССЗ и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ). Существует линейная зависимость между уровнем артериального давления (АД) и риском развития осложнений: чем выше АД, тем больше вероятность развития

ИМ, МИ, хронической почечной недостаточности (ХПН) [1].

Важную роль в патогенезе АГ при метаболическом синдроме (МС) играет повышение активности симпатической нервной системы (СНС), которая вызывается гиперинсулинемией и гиперлептинемией. У женщин возрастание заболеваемости АГ отмечается в менопаузальном периоде, что, прежде всего, обусловлено гормональной перестройкой организма. Дефицит эстрогенов в постменопаузе способствует изменению функции эндотелия и гладкомышечных структур сосудистой

стенки, повышению тонуса СНС, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), изменению массы тела и его пропорций.

Данные об активации СНС у женщин в постменопаузе подтверждаются результатами исследования W. Vongpatanasin и соавт. (2001), в котором заместительная гормональная терапия с трансдермальным введением эстрогенов способствовала снижению симпатической активации (по данным микроциркуляции), а также АД [2]. Важнейшая роль активации СНС в повышении АД, формировании АГ и поражении органов-мишеней общепризнана.

Фармакотерапия АГ у пациентов с МС должна обладать не только гипотензивной эффективностью, но и быть нейтральной в отношении таких патогенетических звеньев МС, как абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, а в идеале оказывать на них положительное влияние. Участие повышенной активности СНС в патогенезе АГ при МС диктует



необходимость применения бета-адреноблокаторов (БАБ) у этой категории больных. Высокоselectивный БАБ бисопролол не только не уступает по гипотензивному действию препаратам своего класса, 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 систолическое АД (САД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) при физической нагрузке. Бисопролол оказался предпочтительнее метопролола при лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией [3].

Однако против применения БАБ при АГ выступает такой весомый аргумент, как возможность развития сахарного диабета (СД) de novo (иными словами, продиабетическое действие БАБ). Изучение отдельных препаратов БАБ показало, что у больных АГ и СД 2 типа после приема бисопролола и небиволола не наблюдалось изменения уровня глюкозы плазмы крови, тогда как лечение атенололом приводило к достоверному повышению ее уровня. Таким образом, препараты БАБ существенно различаются между собой в отношении плейотропных эффектов. В ходе исследования NEBIS (Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study – Многоцентровое исследование небиволола и бисопролола) бисопролол практически не требовал коррекции доз гипогликемизирующих средств [4]. В реальной клинической практике многим пациентам с АГ назначают БАБ в комбинации с тиазидным диуретиком для усиления антигипертензивного эффекта последнего. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2007), не следует использовать комбинацию «БАБ + тиазидный диуретик», поскольку она отрицательно влияет на метаболизм и повышает частоту возникновения новых случаев СД. Однако А. J. Jounela и соавт. (1994) было доказано, что

Таблица 1. Динамика показателей суточного мониторирования АД (Ме (x0,25 – x0,75))

Показатель	1-й визит	2-й визит
Среднесуточное АД, мм рт. ст. ■ систолическое ■ диастолическое	163 (155–171) 94 (90–96)	135 (126–142)* 81 (79–83)*
Среднедневное АД, мм рт. ст. ■ систолическое ■ диастолическое	170 (163–178) 97 (92–99)	145 (136–154)* 87 (85–89)*
Средненочное АД, мм рт. ст. ■ систолическое ■ диастолическое	154 (145–163) 91 (89–93)	125 (117–133)* 76 (74–78)*
Временной гипертонический индекс, % ■ систолическое ■ диастолическое	100 (100–100) 98 (96–100)	25 (21–31)* 22 (19–26)*

\* p < 0,05.

сочетание БАБ с низкой дозой гидрохлортиазида (ГХТЗ) метаболически нейтрально [5].

На российском фармацевтическом рынке появилась новая фиксированная комбинация высокоselectивного БАБ бисопролола в дозе 2,5/5/10 мг и ГХТЗ 6,25 мг (препарат Лодоз), которая имеет достаточную доказательную базу (исследование W.H. Frishman и соавт. (1994) [6] и др.).

Учитывая вышесказанное, мы решили провести собственное исследование, чтобы проверить гипотезу о гипотензивной эффективности и метаболической нейтральности препарата Лодоз у женщин с АГ и МС разных возрастных групп.

### Материалы и методы

В настоящем исследовании приняли участие 78 женщин с АГ и МС в возрасте от 35 до 55 лет. Критериями включения в исследование являлись ранее диагностированная АГ и МС. Во время первого визита у всех пациенток был верифицирован диагноз АГ: у 21 (26,9%) пациентки диагностирована АГ 1-й степени и у 57 (73,1%) – АГ 2-й степени. В течение 6 недель все пациентки получали Лодоз 1 раз в сутки: 12% – в дозе «бисопролол 2,5 мг + ГХТЗ 6,25 мг» и 88% – «бисопролол 5 мг + ГХТЗ 6,25 мг». На протяжении всего периода исследования другой постоянной гипотензивной терапии пациентки не получали.

Пациентки были обследованы в начале исследования (1-й визит) и через 6 недель регулярного приема препарата Лодоз (2-й визит). Комплексное клинико-инструментальное обследование всем пациенткам проводилось в БУЗОО «Клинический диагностический центр» (г. Омск) и включало определение биохимических показателей – уровня глюкозы плазмы крови натощак и показателей липидного обмена при помощи автоматического анализатора KONE LAB-30 (Финляндия). Запись ЭКГ выполнялась на 12-канальном компьютеризированном электрокардиографе кардиологической станции PORTRAIT (фирма Mortara, США). Эхокардиография (ЭХО ДКГ) проводилась при помощи кардиоваскулярного ультразвукового сканера экспертного класса VIVID 55 (фирма General Electric, США), суточное мониториро-

Результаты проведенного исследования применения Лодоза у женщин с АГ и МС позволяют сделать вывод о том, что комбинацию «бисопролол + ГХТЗ» можно рассматривать в качестве препарата выбора при лечении АГ, особенно у пациенток с МС.



**Таблица 2. Динамика эхокардиографических показателей ( $M \pm \sigma$ ) на фоне терапии Лодозом**

Показатель	1-й визит	2-й визит
ЛП, см	3,5 ± 0,2	3,4 ± 0,2*
КДР, см	5,2 ± 0,5	5,2 ± 0,5
КСР, см	3,7 ± 0,6	3,7 ± 0,6
ТЗСЛЖ, см	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4
ТМЖП, см	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,5
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	69 ± 9	69 ± 9
ФВ, %	57 ± 3	57 ± 3

ЛП – левое предсердие, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ – средняя величина фракции выброса левого желудочка.

\*  $p < 0,05$ .

**Таблица 3. Динамика биохимических показателей ( $Me(x0,25 - x0,75)$ ) на фоне терапии Лодозом**

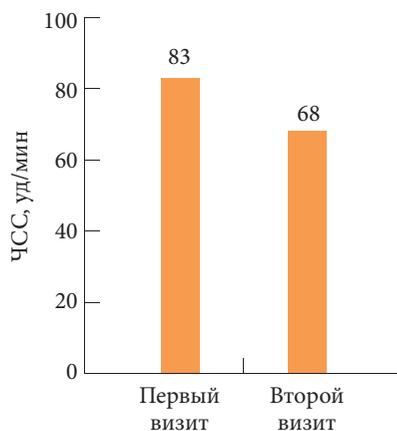
Показатель	1-й визит	2-й визит
Уровень глюкозы, ммоль/л	4,54 (4,17–4,86)	4,69 (4,23–4,9)
Общий ХС, ммоль/л	4,8 (4,61–4,88)	4,72 (4,54–4,86)
ЛПВП, ммоль/л	1,07 (0,82–1,27)	1,11 (0,88–1,34)
ЛПНП, ммоль/л	2,63 (2,35–2,96)	2,68 (2,40–2,98)
ТГ, ммоль/л	1,83 (1,42–2,28)	1,79 (1,40–2,23)

ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды.

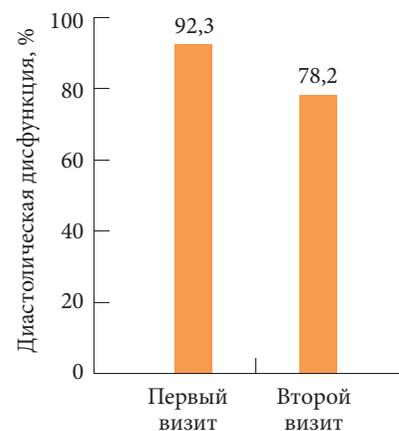
вание АД (СМАД) – на аппарате Medilog Excel-3 FD (фирма Oxford Instruments Medical, Англия). Компьютерные базы данных создавались с помощью программы Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ проведен с использованием программы BioStat 2009. Для проверки гипотезы о нормальном распределении применялся критерий Колмогорова – Смирнова / Лиллифорса.

## Результаты и обсуждение

При изучении клинической картины на фоне лечения Лодозом отмечена положительная динамика, проявляющаяся как в объективных (результаты клинико-инструментального обследования), так и субъективных (улучшение общего состояния и самочувствия, отмечаемое во время 2-го визита) показателях.



**Рис. 1. Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне терапии Лодозом**



**Рис. 2. Динамика показателя диастолической функции левого желудочка на фоне терапии Лодозом**

По данным СМАД, до лечения среднесуточное САД составляло 170 (163–178) / 97 (92–99) мм рт. ст., среднесуточное АД – 154 (145–163) / 91 (89–93) мм рт. ст., среднесуточное АД – 163 (155–171) / 94 (90–96) мм рт. ст. (табл. 1). Целевого уровня АД удалось добиться у всех пациенток: у 12% – приемом Лодоза в дозе «бисопролол 2,5 мг + ГХТЗ 6,25» и у 88% – «бисопролол 5 мг + ГХТЗ 6,25 мг».

При анализе ЭКГ до начала терапии у 24% пациенток зарегистрированы признаки перегрузки левого предсердия. В 79% случаев отмечена ЧСС свыше 90 уд/мин. После назначения Лодоза эти показатели нивелировались (рис. 1). При проведении ЭХО ДКГ в начале исследования в 92,3% случаев выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка, в 69% – увеличение левого предсердия. На фоне 6-недельной терапии Лодозом отмечена положительная динамика: в 14,1% случаев диастолическая дисфункция отсутствовала (рис. 2), а в 4% отмечалось уменьшение размеров левого предсердия с 3,8 до 3,6 см и с 4,0 до 3,8 см (табл. 2).

Результаты оценки уровня глюкозы плазмы крови натощак и показателей липидного обмена до и после терапии Лодозом в течение 6 недель показали, что Лодоз метаболически нейтрален, не вызывает

повышения уровня глюкозы и не оказывает негативного влияния на обмен липидов (табл. 3). Самой частой жалобой, с которой больные обращались к врачу, были головные боли, имевшие разные формы и продолжительность, причинявшие пациенткам массу неудобств и вызывавшие снижение работоспособности. На фоне терапии Лодозом у большинства больных головные боли исчезли: если перед началом исследования на головные боли жаловались 96,4% пациенток, то после 6-месячного лечения Лодозом – только 19,28%. Кроме того, на фоне приема Лодоза исчезли отеки на ногах (до начала терапии отмечались у 19,5% пациенток).

## Заключение

Результаты проведенного исследования применения Лодоза у женщин с АГ и МС позволяют сделать вывод о том, что комбинацию «бисопролол + ГХТЗ» можно рассматривать в качестве препарата выбора при лечении АГ, особенно у пациенток с МС. Благоприятный метаболический профиль, низкая частота побочных эффектов, улучшение общего состояния пациентов и данные о высокой эффективности комбинации позволяют ее рекомендовать для широкого использования в лечении АГ у женщин с МС любого возраста, в том числе в постменопаузе. ☉