

Динамика выраженности климактерического синдрома при лечении гипертонической болезни моэксиприлом

А.А. Кириченко, Т.С. Демельханова, А.А. Рязанцев, К.В. Юрченко
Российская медицинская академия последипломного образования,
НУЗ Центральная клиническая больница ОАО РЖД

Резюме Цель исследования Изучить влияние моэксиприла на уровень артериального давления (АД), течение климактерического синдрома и динамику плотности костной ткани у женщин с мягкой и умеренной гипертензией в период постменопаузы

Материалы и методы Обследованы 35 женщин с артериальной гипертензией. У всех женщин отмечался климактерический синдром и имелось снижение минеральной плотности костной ткани. Для изучения влияния на течение артериальной гипертензии, остеопороза, климактерического синдрома, до лечения и после 1, 3, 6 и 12 мес терапии моэксиприлом оценивали динамику АД с помощью традиционного измерения уровня АД сфигмоманометром во время контрольных визитов, по данным дневника АД, до начала и после 12 мес исследования определяли плотность костной ткани посредством ультразвуковой костной денситометрии.

Результаты На фоне лечения моэксиприлом отмечено достоверное снижение систолического АД к 1-му месяцу, диастолического АД к 3-му месяцу, уменьшение выраженности проявлений климактерического синдрома к 6-му месяцу терапии. К концу исследования наблюдали достоверное антиостеопеническое действие препарата у женщин по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,01$). Терапия моэксиприлом сопровождалась достоверным улучшением самочувствия ($p < 0,05$), уменьшением реактивной тревожности ($p < 0,05$) и депрессии.

Заключение Моэксиприл является эффективным антигипертензивным средством, применение которого позволяет добиться стабилизации АД у большинства пациентов, хорошо переносится, уменьшает выраженность климактерического симптомокомплекса, оказывает положительное влияние на костный обмен, и его основным преимуществом является возможность широкого применения у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе.

Ключевые слова: постменопауза, артериальная гипертензия, остеопороз, моэксиприл

Changes in the severity of the menopausal syndrome in the moexipril treatment of essential hypertension

A.A. Kirichenko, T.S. Demelkhanova, A.A. Ryazantsev, K.V. Yurchenko

Summary. Objective To study the effects of moexipril on the level of blood pressure (BP), the course of the postmenopausal syndrome and the changes occurring in bony tissue in females with mild and mild hypertension in postmenopause.

Materials and methods Thirty-five females with arterial hypertension were examined. All the females were observed to have the menopausal syndrome and reduced bone mineral density. To study the effect of moexipril, changes in BP were assessed by its routine measurements by means of a sphygmomanometer during control visits before and 1, 3, 6, and 12 months after therapy and by the records available in the BP diaries, bone density was determined by bone ultrasound densitometry before and 12 months after the study.

Results There was a significant reduction in systolic and diastolic BP by months 1 and 3 of moexipril therapy. The manifestations of the menopausal syndrome attenuated by month 6. By the end of the study, the drug showed a significant antiosteopenic activity in the treated females as compared with the untreated ones ($p < 0,01$). Moexipril therapy caused a significant clinical improvement ($p < 0,05$) and a decrease in the degree of reactive anxiety ($p < 0,05$) and depression.

Conclusion Moexipril is an effective antihypertensive drug whose use normalizes BP in most patients, well tolerated, attenuates the menopausal syndrome, exerts a beneficial effect on bone metabolism. The major advantage of the drug is that it can be widely used in postmenopausal women with essential hypertension.

Key words: postmenopause, essential hypertension, osteoporosis, moexipril

У женщин в климактерическом периоде значительно возрастает частота гипертонической болезни [1–4]. Возникновению и прогрессированию артериальной гипертензии (АГ) в этот период способствуют изменения гемодинамики вследствие снижения уровня эстрогенов, развитие метаболического синдрома, повышение тонуса и реактивности симпатической нервной системы. Особенностью этого периода является частое наличие климактерического симптомокомплекса (КС). Для успешного лечения АГ необходимо учитывать особенности женского организма и влияние выбираемых антигипертензивных средств на течение КС.

Для лечения гипертонической болезни в постменопаузальном периоде широко применяют ингибиторы АПФ. Наиболее хорошо изучена антигипертензивная эффективность и безопасность моэксиприла [5–7]. Менее изучен вопрос о влиянии моэксиприла на выраженность климактерического синдрома и костный обмен. В рамках исследования MADAM (Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause) в эксперименте на постменопаузальной модели отмечено подавление моэксиприлом костной резорбции, стимулируемой ангиотензином [8]. Однако в клинической практике при лечении женщин моэксиприлом в течение 8 нед отмечено лишь, что не выявлено неблагоприятного влияния на метаболизм кости и остеопротективное действие эстрогенов [9].

Целью исследования было изучение влияния ингибитора АПФ моэксиприла (моэкс, фирма «Schwarz Pharma») на уровень артериального давления (АД), течение климактерического синдрома и динамику плотности кости у женщин с мягкой и умеренной гипертензией в период постменопаузы.

Материалы и методы

Обследовано 35 женщин в возрасте $54,9 \pm 1,08$ года. Продолжительность постменопаузы составила $4,6 \pm 0,7$ года. Большинство женщин имели избыточную массу тела, индекс массы тела составлял в среднем $31,6 \pm 1,2$. У всех пациенток отмечена артериальная гипертензия (АГ): мягкая – у 20 (57,1%), умеренная – у 15 (42,9%). Продолжительность АГ к началу исследования в среднем составила $9,8 \pm 1,05$ года. Все женщины страдали климактерическим синдромом. Степень его тяжести определяли по индексу Куппермана, основанном на учете вазомоторных и общемозговых проявлений, с оценкой их по трехбалльной шкале. Климактерический синдром легкой степени отмечен у 15 (42,8%) пациенток, средней степени – у 12 (34,3%), тяжелой степени – у 8 (22,9%) женщин. Динамику АД оценивали с помощью традиционного измерения сфигмоманометром во время контрольных визитов, а также по данным дневника, в который пациентки вносили показатели АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), субъектив-

Таблица 1. Динамика АД и ЧСС при монотерапии моэксиприлом в дозе 7,5–15 мг/сут

Показатель	Исходно	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
САД	156,9±1,8	149,6±2,3*	139,7±1,9	133,4±2,5	130,4±2
ДАД	98,9±1,5	95,4±1,5	91,6±1,2**	87,7±1,2	85±1,1
ЧСС	69,1±0,9	68,5±0,8	68,4±1,1	68,4±1,06	65,6±1

Примечание * – $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением, ** – $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

ные ощущения в течение всего периода наблюдения

Оценку психического статуса проводили с помощью стандартизированных шкал для депрессии Бека, тревоги Спилберга–Ханина и шкалы оценки качества жизни САН

Определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) осуществляли посредством проведения ультразвуковой костной денситометрии с использованием аппарата «Mupad sound scan 2000», с помощью которого измеряли скорость распространения ультразвуковой волны по кортикальному слою большеберцовой кости. Диагноз остеопороза устанавливался при снижении МПКТ более чем на 2,5 стандартных отклонения, остеопении – на 1–2,5 стандартных отклонений от среднего значения пиковой костной массы у молодых здоровых женщин [10]

Всем 35 женщинам в течение 12 мес проводили антигипертензивную монотерапию моэксом (моэксиприл). Моэксиприл – ингибитор АПФ пролонгированного действия, является пролекарством, в организме быстро метаболизируется, превращаясь в высокоактивный метаболит – моэксиприлат, не содержащий сульфгидрильную группу. Антигипертензивное действие в течение 24 ч сохраняется при однократном приеме 7,5 и 15 мг/сут.

Лечение начинали с суточной дозы 7,5 мг. При недостаточном антигипертензивном эффекте через 3 нед дозу увеличивали до 15 мг.

Группу сравнения составили 19 женщин (средний возраст 53,8±1,2 года) с выявленным при обследовании снижением плотности костной ткани. В обеих исследуемых группах женщины не принимали препаратов, каким-либо образом влияющих на костный обмен.

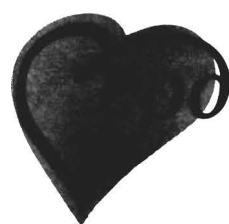
Наблюдение за пациентками осуществляли постоянно в течение 12 мес, исследования проводили до начала лечения и после 1, 3, 6, 12 мес терапии моэксиприлом. Повторное определение МПКТ осуществляли после 12 мес лечения.

Результаты обрабатывали в соответствии с правилами вариационной статистики с представлением данных в виде средней величины и ее стандартного отклонения ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. Достоверным считали уровень значимости при $p < 0,05$.

Результаты

Через 1 мес приема препарата снижение систолического АД (САД) не менее чем на 10 мм рт. ст. отметили 24 (68,6%) женщины, удовлетворительный эффект сниже-

SCHWARZ
P H A R M A



Ваше сердце под защитой



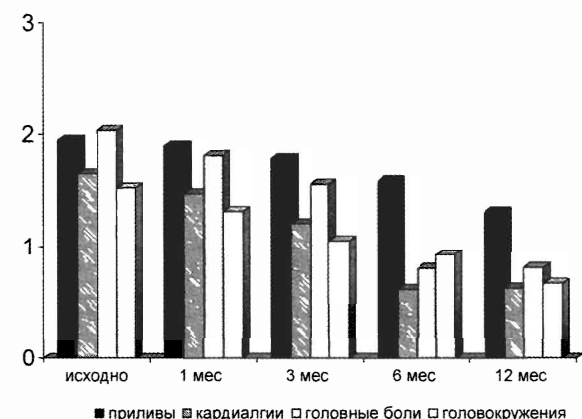
МОЭКС® 7,5
МОЭКСИПРИЛ

МОЭКС® 15
МОЭКСИПРИЛА ГИДРОХЛОРИД

30 таблеток

SCHWARZ PHARMA AG
Россия, Москва, ул. Усачева 33/2, стр. 5
Тел. +7 095 9330282 • Факс +7 095 9330283
www.schwarzpharma.com
www.medi.ru

Динамика вазомоторных и общемозговых симптомов (в баллах) на фоне терапии мозэком.



ние диастолического АД (ДАД) до 90 мм рт.ст. или не менее чем на 10 мм рт.ст. отмечен у 12 (34,3%) женщин. Статистически достоверное снижение САД ($p < 0,01$) наблюдали через 1 мес, ДАД ($p < 0,05$) – к концу 3-го месяца терапии. Через 12 мес лечения мозэком отмечено снижение САД на 16,9%, ДАД на 14,1% от исходных значений (табл. 1).

На фоне снижения АД отмечено снижение ЧСС на 5,1%, однако это различие не достигло статистически значимого уровня.

Кардиалгии до начала терапии отмечали все пациентки. Из них 33 (94,3%) женщины страдали головной болью, у 27 (77,1%) головная боль была умеренной и значительной степени выраженности. Головокружения, преимущественно умеренно выраженные, беспокоили 26 (74,3%) женщин.

У большинства (26 пациенток, 74,3%) женщин выявлены уродинамические нарушения, изолированные у 12 (46,1%), комбинированные у 14 (53,9%) женщин.

При исследовании психического статуса у 21 (60%) женщины определены депрессивные расстройства, из них у 13 (61,2%) женщин тяжелая и средней тяжести депрессия. Тревожность наблюдали у всех пациенток, причем отмечено повышение как личностной, так и реактивной тревожности – $46,8 \pm 1,5$ и $43,8 \pm 2,1$ балла соответственно. При оценке качества жизни определено снижение его по всем критериям (самочувствие, активность, настроение).

Побочный эффект в виде сухого кашля через 3 нед после начала терапии отмечен у 1 женщины при приеме мозэсиприла в дозе 15 мг/сут. Снижение дозы препарата до 7,5 мг/сут позволило пациентке продолжить дальнейшую терапию.

Снижение АД сопровождалось субъективным улучшением состояния в виде снижения количества приливов, уменьшения выраженности болевого синдрома в груди, головных болей и головокружений и отмечено уже к концу 1 мес терапии (см. рисунок).

Уменьшение проявлений приливно-симптомокомплекса заметили у себя через 1 мес приема препарата более половины (19 пациенток, 54,3%) женщин, к концу 3-го месяца терапии – 23 (65,7%) женщины. К концу 6-го месяца терапии отмечено статистически достоверное уменьшение выраженности климактерического синдрома – снижение индекса Куппермана с $26,7 \pm 1,8$ до $14,8 \pm 2,3$ ($p < 0,01$) у большинства (30 женщин, 85,7%) пациенток.

Уменьшение выраженности головных болей через 1 мес приема мозэсиприла имело место более чем у трети (12, 36,3%) женщин, к 3-му месяцу – у 19 (57,6%) пациенток, к 6 и 12-му месяцам – у 25 (75,7%) и 32 (96,9%) соответственно. Статистически достоверное уменьшение их отмечено к концу 3-го месяца терапии ($p < 0,01$). Голо-

Таблица 2. Динамика показателей МПКТ на фоне терапии мозэсиприлом и в контрольной группе

Группа	Исходно	12 мес
Основная	$-2,82 \pm 0,29$	$-2,2 \pm 0,29^*$
Контрольная	$-2,6 \pm 0,31$	$-3,3 \pm 0,32$

* $p < 0,01$ по сравнению с конечным результатом в контрольной группе.

вокружения беспокоили меньше к концу 1-го месяца терапии 12 (46,1%) женщин, к 3-му месяцу – 19 (73,1%) женщин и достоверно уменьшились к 3-му месяцу лечения ($p < 0,05$).

Снижение степени выраженности кардиалгий наблюдали у 10 (28,6%) пациенток через 1 мес приема препарата, к концу 3-го месяца – более чем у половины (22, 62,9%) женщин. Статистически значимое уменьшение болевого синдрома в груди выявлено к концу 3-го месяца лечения ($p < 0,01$). Полное его нивелирование отмечено к 6-му месяцу терапии у большинства (29, 82,8%) женщин. Терапия мозэком не оказывала влияния на выраженность уродинамических расстройств.

Лечение мозэком сопровождалось улучшением психического статуса женщин, отмечено достоверное снижение реактивной тревожности (с $43,8 \pm 2,1$ до $39,6 \pm 1,3$ балла, $p < 0,05$), уменьшилась выраженность депрессии (с $6,6 \pm 1,3$ до $4,3 \pm 0,4$ балла), наблюдали улучшение качества жизни, преимущественно за счет достоверного улучшения самочувствия (с $3,4 \pm 0,38$ до $4,5 \pm 0,41$ балла, $p < 0,05$), некоторого повышения активности (с $4,4 \pm 0,2$ до $4,7 \pm 0,1$) и настроения (с $4,3 \pm 0,1$ до $4,5 \pm 0,1$).

Исходно у всех женщин выявлено снижение МПКТ остеопения – у 16 (45,7%), остеопороз – у 19 (54,3%) пациенток (среднее значение показателя МПКТ – $2,82 \pm 0,29$). В контрольной группе остеопении наблюдали у 8 (42,1%) женщин, остеопороз – у 11 (57,9%) женщин (средний показатель – $2,6 \pm 0,31$).

Терапия мозэком оказывала благоприятное влияние на течение остеопороза. К концу исследования восстановления плотности костной ткани отмечено у 6 (17,1%) женщин, ее повышение – у 31 (88,6%) пациентки. У 3 (8,6%) женщин терапия мозэком оказала остеонейтральный эффект, и у 1 (2,8%) женщины отмечено снижение МПКТ. При повторной денситометрии через 12 мес на фоне лечения мозэком отмечено статистически достоверное увеличение МПКТ ($p < 0,01$) по сравнению с таковой в группе сравнения: прирост плотности костной ткани в исследуемой группе на 0,62 (22%) стандартных отклонений, тогда как в контрольной группе наблюдали снижение среднего показателя МПКТ на 0,7 (21,2%) стандартных отклонений (табл. 2).

Обсуждение

Повышение АД у 55–58% женщин хронологически совпадает с началом постменопаузы [1–4]. Развитие климактерического синдрома, осложняющего течение естественного периода угасания яичников, терапевты часто не принимают во внимание, относя его полностью к компетенции гинекологов. Это является ошибкой, так как КС – мультифакторное заболевание. В его развитии играют роль как наследственные и средовые факторы, так и экстрагенитальные заболевания. Следовательно, своевременное распознавание и адекватное лечение терапевтической патологии может оказать благоприятное влияние и на течение КС. Кроме того, наличие КС предвещает некоторые дополнительные требования к выбору применяемых терапевтами лекарственных средств. В частности, применение для лечения гипертонической болезни антагонистов кальция дигидропиридинового ряда может привести к усилению «приливов». Таким образом, заболевания в пери- и постменопаузальном периоде нередко представляют комплексную проблему, требующую дальнейшего изучения.

Монолечение моэксом продемонстрировала хороший антигипертензивный эффект у пациенток с мягкой АГ и позволила добиться у большинства из них стабилизации АД на целевом уровне. Терапия хорошо переносилась. Снижение АД сопровождалось уменьшением выраженности симптомов, обычно относимых к КС (головные боли, головокружения, приливы крови к лицу), которые, однако, на самом деле у многих женщин обусловлены АГ. Устранение этих симптомов привело к достоверному улучшению самочувствия, снижению уровня тревожности и улучшению настроения (несмотря на отсутствие у моэксиприла собственного противотревожного и антидепрессивного действия). Очень важным является отмеченное на фоне терапии в течение 12 мес моэксиприлом достоверное антиостеопеническое действие.

Уменьшение выраженности климактерического симптомокомплекса на фоне терапии моэксиприлом, в том числе его способность противодействовать развитию постменопаузального остеопороза, позволяет значительно улучшить лечение АГ у женщин, страдающих КС, особенно при невозможности применения у них заместительной гормональной терапии.

Литература

- 1 Cella M, Oakley Overview. Eds H.Franz, Messerli, F.C. Aepfelbach. Hypertension in Postmenopausal Women. Marsel Dekker Inc New York 1996, 1–11
- 2 Harrison-Bernard LM, Ray L. Postmenopausal hypertension. *Curr Hypertens Rep* Apr 2000, 2(2) 202–7
- 3 Cohen E, Wheat ME, Suiderski DM, Charney P. Hypertension in women. Eds J.H.Laragh, B.M.Brenner. Hypertension. Pathophysiology, Diagnosis and Management. Second edition (Raven Press Ltd) 1995, P 159–69
- 4 Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women – a clinical approach. *Curr Hypertens Rep* Dec 2002, 4(6) 464–70
- 5 Сидоренко БА, Сопалева ЮВ. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента моэксиприл в лечении артериальной гипертензии у женщин в период после менопаузы. *Кардиология* 1997, 6 87–92
- 6 Кобалева ЖД, Морылева ОН, Котовская ЮВ, Моисеев ВС. Артериальная гипертензия после менопаузы: лечение ингибитором АПФ моэксиприлом. *Клин фармакол и тер* 1997, 6(4) 69–74
- 7 Добровольская ТЕ, Мазур НА. Артериальная гипертензия у больных после наступления менопаузы и ее лечение. *Московский медицинский журнал*, 1997, 4 38–40
- 8 Hatton K, Stimpel M, Chambers T. The effect of angiotensin 1 and bradykinin in the presence and absence of moexipril, and angiotensin 2 on osteoclast formation and activity. Submitted for publication
- 9 Stimpel M. Hypertension after Menopause, 1997, 85–91
- 10 Рожинская ЛЯ. Системный остеопороз. М. Крон-пресс, 1996

β-Адреноблокаторы при артериальной гипертензии: взгляд третьего тысячелетия

А.О. Конради, Э.Р. Бернгардт, Е.Н. Смирнова

НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ и СР РФ

Институт сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Резюме. В статье приводятся литературные и собственные данные о роли β-блокаторов в лечении артериальной гипертензии, отрицательных метаболических эффектах и путях их преодоления. Продemonстрированы преимущества небиволола в лечении артериальной гипертензии. Приведены данные исследования SENIORS, касающиеся позитивных эффектов небиволола в лечении пожилых больных с сердечной недостаточностью.

β-adrenoblockers in essential hypertension: Overview of the third millennium

A.O. Konradi, E.R. Berngardt, Ye.N. Smirnova

Summary. The paper presents the data available in the literature and the authors' findings on the role of β-blockers in the treatment of arterial hypertension, on negative metabolic effects, and ways of their overcome. The advantages of nebivolol in the treatment of essential hypertension are demonstrated. The data of the SENIORS study on the beneficial effects in the treatment of elderly patients with heart failure are given.

Введение

Начиная с 60-х годов прошлого столетия в течение 40 лет происходит постоянное совершенствование β-адреноблокаторов, создание препаратов с новыми свойствами. Направления, по которым шло развитие данной группы препаратов, в основном сводятся к повышению селективности в отношении β₁-рецепторов, пролонгирование эффекта, придание препаратам дополнительных эффектов, направленных прежде всего на вазодилаторную активность и нивелирование отрицательных метаболических свойств. Кроме этого, β-блокаторы по-прежнему являются препаратами, активно изучающимися в клинических исследованиях, и показания к их применению все более расширяются.

Применительно к артериальной гипертензии (АГ) широкое использование β-блокаторов началось позднее, чем при ишемической болезни сердца (ИБС). Тем не менее сегодня β-блокаторы – один из основных классов антигипертензивных препаратов и, более того, с точки зрения влияния на жесткие конечные точки наряду с диуретиками они являются наиболее изученными препаратами с доказанными протективными свойствами [1]. При этом в настоящее время становится все более очевидным, что различные препараты данного класса могут оказывать принципиально разнонаправленные эффекты на ряд параметров, в частности на метаболизм углеводов и липидов, а также на некоторые гемодинамические

показатели [2, 3], что в конечном итоге может выражаться в неоднозначном воздействии и на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Исследования последних лет позволили по крайней мере усомниться в целесообразности столь широкого применения относительно старых препаратов этого класса, в частности атенолола [4], и, наоборот, получить ряд новых данных о преимуществах применения новых препаратов, обладающих дополнительными органопротективными эффектами. Одним из самых перспективных сегодня препаратов является небиволол, который наряду с максимальной высокой кардиоселективностью обладает способностью стимулировать высвобождение оксида азота и, тем самым, вызывать все эффекты, опосредованные улучшением функционирования сосудистого эндотелия.

Клинические преимущества фармакологического воздействия на функцию эндотелия

Дисфункция эндотелия является иницирующим фактором атеросклероза и поддержания высокого артериального давления (АД) [5]. Любая терапия, направленная на улучшение функции эндотелия, теоретически должна сопровождаться позитивными клиническими эффектами – антипролиферативным, антиатеросклеротическим, противовоспалительным, антитромботическим и др. Большинство лекарственных препара-