

# Опыт применения нолипрела и его сочетания с заместительной гормональной терапией у женщин с гипертонической болезнью в постменопаузе

Е.И. Баранова<sup>1</sup>, О.О. Большакова<sup>1</sup>, Н.П. Маслова<sup>1</sup>, А.А. Кацап<sup>1</sup>, О.С. Манихас<sup>1</sup>, У.В. Воронина<sup>1</sup>, Т.Ю. Туровцева<sup>1</sup>, М.А. Репина<sup>2</sup>, Я.А. Корнилова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования МЗ и СР РФ

**Резюме.** Цель работы — изучение эффективности и переносимости фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида и ее сочетания с заместительной гормональной терапией у женщин с гипертонической болезнью в постменопаузе. **Материал и методы.** обследованы 63 женщины с эссенциальной гипертензией I–II степени и климактерическим синдромом. Больные были рандомизированы для получения антигипертензивной терапии нолипрелом (группа 1) или его сочетания с заместительной гормональной терапией (группа 2). Проводили измерение артериального давления (АД) по методу Н.С. Короткова, суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию, исследовали показатели липидного спектра, уровень глюкозы, креатинина, калия и мочевой кислоты в плазме крови, определяли качество жизни с помощью модифицированного менопаузального индекса.

**Результаты.** отмечена хорошая субъективная переносимость терапии и снижение менопаузального индекса в обеих группах. Эффективность антигипертензивной терапии в группе 1 составила 92,7%, в группе 2 — 95,2%. По результатам СМАД степень снижения АД и нагрузки давлением в группе 2 была достоверно больше, чем в группе 1. Не отмечено негативного влияния терапии на метаболические показатели ни в одной группе.

**Заключение.** Таким образом, нолипрел является эффективным препаратом для лечения женщин с гипертонической болезнью в постменопаузе. Заместительная гормональная терапия способствует увеличению антигипертензивного эффекта нолипрела и не влияет на его метаболическую нейтральность.

**Ключевые слова:** постменопауза, фиксированная низкодозовая комбинация периндоприла и индапамида, гормональная заместительная терапия

**Experience in using noliprel and its combination with hormonal replacement therapy in women with postmenopausal hypertensive disease**

Ye.I. Baranova, O.O. Bolshakova, N.P. Maslova, A.A. Katsap, O.S. Manikhas, U.V. Voronina, T.Yu. Turvtseva, M.A. Repina, Ya.A. Kornilova

**Summary.** Objective — to evaluate the efficacy and tolerability of fixed low-dose combination of perindopril and indapamide and its co-administration with hormonal replacement therapy in women with postmenopausal hypertensive disease.

**Materials and methods.** 63 women with grade 1–2 essential hypertension and postmenopausal syndrome were examined. The patients were randomized to receive antihypertensive therapy with noliprel (Group 1) or its combination with hormonal replacement therapy (Group 2). The authors made blood pressure (BP) measurements by the Korotkoff method, 24-hour BP monitoring, echocardiography, studied the lipid spectrum, the plasma levels of glucose, creatinine, potassium, and uric acid, and determined life quality with the modified menopausal index.

**Results.** A good subjective tolerability of therapy and a decrease in the menopausal index were noted in both groups. The efficiency of antihypertensive therapy was 92.7% in Group 1 and 95.2% in Group 2. 24-hour BP monitoring showed that the reduction in BP and pressure load was significantly higher in Group 2 than in Group 1. The therapy has no negative impact on metabolic parameters in both groups.

**Conclusion.** Thus, noliprel is an effective drug in treating postmenopausal women with hypertensive disease. Hormonal replacement therapy contributes to the higher antihypertensive effect of noliprel and exerts no effect on its metabolic neutrality.

**Key words:** postmenopause, fixed low-dose combination of perindopril and indapamide, hormonal replacement therapy

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии (АГ), у женщин значительно возрастает после наступления менопаузы [1–3]. В последние годы доказано, что женские половые гормоны участвуют в регуляции сосудистого тонуса, и дефицит эстрогенов и прогестерона может способствовать формированию АГ в периоде половой инволюции [4–6]. По нашим данным, основанным на наблюдении более чем за 500 женщинами, у 42% пациенток течение гипертонической болезни (ГБ) ухудшается в периоде половой инволюции, а у 15% женщин дебют заболевания совпадает с перименопаузой [4].

ГБ у женщин в постменопаузе характеризуется высоким сосудистым тонусом, солечувствительностью, большой частотой метаболического сердечно-сосудистого синдрома и ранним поражением органов-мишеней [4], что необходимо учитывать при выборе антигипертензивной терапии. Ранее у пациенток с ГБ в постменопаузе был доказан высокий антигипертензивный эффект тиазидоподобного диуретика с вазодилатирующими свойствами (индапамида) и сочетания ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с диуре-

тиками [4]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии (2003 г.) лечение больных АГ целесообразно начинать с монотерапии либо использовать комбинацию низких доз антигипертензивных препаратов. Считается, что заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрогенами при ГБ в постменопаузе не оказывает существенного влияния на уровень артериального давления (АД), но может существенно уменьшить проявления климактерического синдрома, обусловленного дефицитом женских половых гормонов.

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение эффективности и переносимости фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида и ее сочетания с ЗГТ у женщин с ГБ в постменопаузе.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 63 пациентки с ГБ, у которых была диагностирована АГ I и II степени с нейровегетативными проявлениями климактерического синдрома. Все больные находились в постменопаузе, возраст обследованных варьировал от 41 года до 60 лет (в среднем 53,5±3,5 года). В исследование не включали курящих пациенток, женщин, страдающих ожирением

Таблица 1. Результаты СМАД у женщин с ГБ в постменопаузе на фоне антигипертензивной терапии и ЗГТ

| Показатель                      | Нолипрел  |              | Нолипрел + ЗГТ |               |
|---------------------------------|-----------|--------------|----------------|---------------|
|                                 | исходно   | через 6 мес  | исходно        | через 6 мес   |
| АДс, мм рт ст (24 ч)            | 140,3±2,5 | 126,2±1,5*** | 138,2±2,8      | 121,4±2,0***♦ |
| АДд, мм рт ст (24 ч)            | 86,3±1,5  | 77,0±1,4***  | 83,8±1,9       | 74,4±1,4***   |
| Дневное АДс, мм рт ст           | 144,8±2,6 | 130,1±1,5*** | 140,9±2,7      | 126,3±1,9***♦ |
| Ночное АДс, мм рт ст            | 134,0±2,7 | 120,2±1,8*** | 132,7±2,6      | 116,6±1,9***  |
| Дневное АДд, мм рт ст           | 90,1±1,7  | 80,2±1,6***  | 85,9±2,0       | 77,7±1,4**    |
| Ночное АДд, мм рт ст            | 80,6±1,8  | 72,0±1,6***  | 79,9±1,9       | 71,7±1,6**    |
| Нагрузка АДс, % (24 ч)          | 57,8±5,7  | 27,7±3,3***  | 56,5±6,5       | 14,2±2,5***♦  |
| Нагрузка АДд, % (24 ч)          | 47,8±5,5  | 18,5±3,4***  | 45,5±6,7       | 9,9±2,8***♦   |
| Нагрузка АДс в дневное время, % | 47,9±6,0  | 21,7±3,6***  | 46,9±6,5       | 13,1±2,4***♦  |
| Нагрузка АДс в ночное время, %  | 61,4±6,7  | 32,1±4,6***  | 58,8±7,6       | 17,2±3,5***♦  |
| Нагрузка АДд в дневное время, % | 41,5±5,9  | 20,8±3,9***  | 40,4±6,9       | 11,4±2,9***♦  |
| Нагрузка АДд в ночное время, %  | 37,4±5,8  | 10,1±2,8***  | 36,6±7,2       | 8,3±3,1***    |

Примечание АДс – систолическое АД, АДд – диастолическое АД \*\*\* –  $p < 0,001$ , \*\* –  $p < 0,01$  (достоверность отличий исходно и на фоне лечения), ♦ –  $p < 0,05$  (достоверность отличий между группами на фоне терапии)

Таблица 2. Структурно-функциональные параметры миокарда у женщин с ГБ в постменопаузе на фоне антигипертензивной терапии и ЗГТ

| Показатель                                               | Нолипрел    |             | Нолипрел + ЗГТ |             |
|----------------------------------------------------------|-------------|-------------|----------------|-------------|
|                                                          | исходно     | через 6 мес | исходно        | через 6 мес |
| Толщина задней стенки левого желудочка в систолу, см     | 1,55±0,04   | 1,55±0,04   | 1,56±0,03      | 1,56±0,03   |
| Толщина межжелудочковой перегородки в систолу, см        | 1,28±0,04   | 1,40±0,03   | 1,40±0,04      | 1,38±0,05   |
| Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup> | 113,5±4,4   | 114,6±3,6   | 110,5±4,2      | 110,4±6,3   |
| Фракция выброса (Simpson)                                | 0,58±0,04   | 0,59±0,04   | 0,60±0,05      | 0,59±0,04   |
| Е/А                                                      | 0,96±0,03   | 0,90±0,05   | 1,07±0,06      | 1,10±0,06   |
| Время изоволюмического расслабления, с                   | 0,108±0,002 | 0,108±0,002 | 0,105±0,002    | 0,104±0,002 |

и имеющих значимую сопутствующую патологию. Никто из больных ранее не получал регулярную антигипертензивную терапию или ЗГТ.

Больным проводили измерение АД методом Н.С. Короткова, суточное мониторирование АД (СМАД) (Space Labs 90270) по стандартной методике [7]. Структурно-функциональные параметры миокарда определяли при эхокардиографии на аппарате Sonoline S60G ("Siemens", Германия). Тяжесть климактерического синдрома оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (В.И. Кулаков, 1996). Кроме того, определяли показатели липидного спектра, уровень глюкозы, креатинина, мочевой кислоты и калия в плазме крови.

Все пациентки обследованы гинекологом для исключения противопоказаний к назначению ЗГТ.

Больные рандомизированы на две группы в соотношении 2:1. Больные 1-й группы (42 женщины) получали фиксированную низкодозовую комбинацию периндоприла (2 мг) и индапамида (0,625 мг) – препарат "Нолипрел" ("Сервье", Франция) однократно утром. Пациенткам 2-й группы (21 женщина) назначен нолипрел в сочетании с ЗГТ. В качестве ЗГТ использована трансдермальная форма 17β-эстрадиола (климара, "Шеринг", Германия) еженедельно и дигидрогестерон (дюфастон, "Солвей Фарма", Германия) 10 мг в сутки перорально 14 дней в месяц. Повторные обследования проводили через 1, 3 и 6 мес.

### Результаты исследования

Большинство пациенток в обеих группах отметили хорошую субъективную переносимость терапии. Лишь у 3 больных в течение первых дней от начала лечения возник сухой кашель, обусловленный, по-видимому, наличием в составе нолипрела ИАПФ. Этот побочный эффект привел к отмене препарата лишь у 1 больной. В остальных двух случаях кашель был выражен незначительно и пациентки продолжили лечение. В группе больных, получавших ЗГТ, у 2 пациенток отмечено снижение массы тела более чем на 5 кг, а у 1 женщины – увеличение этого показателя на 6 кг за полгода. Кроме того, 2 больные отметили незначительно выраженные проявления

дерматита в местах применения пластыря. Перечисленные побочные явления не привели к прекращению лечения.

Все пациентки, получавшие ЗГТ, отметили существенное улучшение качества жизни, уменьшение или полное исчезновение проявлений климактерического синдрома – "приливов", гипергидроза, сердцебиений, у многих уменьшились раздражительность и плаксивость, улучшился сон. Менопаузальный индекс, объективно характеризующий тяжесть климактерического синдрома, в группе женщин, получавших ЗГТ, достоверно снизился через 6 мес лечения (с 44,3±1,9 до 17,3±1,2 балла,  $p < 0,001$ ). В группе больных, получавших лишь антигипертензивный препарат, менопаузальный индекс изменился в меньшей степени (42,1±2,3 балла исходно и 33,0±2,5 балла на фоне лечения,  $p < 0,05$ ).

Через 3 мес регулярной терапии АД достигло целевого уровня (менее 140/90 мм рт.ст.) у 28 (68,3%) человек в группе, получавшей нолипрел, и у 15 (71,9%) пациенток, получавших сочетание антигипертензивной терапии и ЗГТ. У остальных больных АД снизилось более чем на 10% от исходного уровня. Этим пациенткам доза нолипрела была увеличена вдвое.

Повторное обследование проведено через полгода лечения. На фоне лечения нолипрелом АД нормализовалось у 38 (92,7%) пациенток. В целом по группе АД снизилось со 168,8±2,8/97,5±1,5 до 125,7±2,8/81,4±1,1 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). В группе больных, получавших антигипертензивную терапию и ЗГТ, АД достигло целевого уровня у 20 (95,2%) больных и составило 126,6±1,7/79,9±1,2 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем 170,5±2,8/103,4±2,4 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ).

Результаты суточного мониторирования АД представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, отмечено достоверное снижение уровня АД в течение суток, в ночное и дневное время, а также уменьшение нагрузки как систолическим, так и диастолическим давлением в течение 24 ч, в дневное и ночное время в обеих обследованных группах. Однако по результатам СМАД степень снижения АД и нагрузки давлением в группе больных, полу-

Таблица 3. Биохимические показатели плазмы крови у женщин с ГБ в постменопаузе на фоне антигипертензивной терапии и ЗГТ

| Показатель                | Нолипрел    |             | Нолипрел+ЗГТ |             |
|---------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
|                           | исходно     | через 6 мес | исходно      | через 6 мес |
| Общий холестерин, мг/дл   | 228,3±11,6  | 220,6±7,7   | 228,3±7,7    | 224,5±7,8   |
| Холестерин ЛПВП, мг/дл    | 58,1±3,9    | 54,2±3,9    | 50,3±4,0     | 54,2±3,8    |
| Холестерин ЛПОНП, мг/дл   | 23,2±4,0    | 23,2±3,8    | 28,6±2,3     | 24,3±1,9*   |
| Холестерин ЛПНП, мг/дл    | 150,9±11,6  | 147,1±7,7   | 150,9±7,7    | 143,2±7,6   |
| Триглицериды, мг/дл       | 123,9±12,4  | 106,2±8,8   | 141,6±8,8    | 123,8±8,7*  |
| Коэффициент атерогенности | 3,1±0,2     | 3,0±0,2     | 3,6±0,2      | 3,3±0,2     |
| Глюкоза, ммоль/л          | 4,8±0,7     | 4,6±0,7     | 4,8±0,1      | 4,9±0,2     |
| Креатинин, мкмоль/л       | 0,077±0,001 | 0,077±0,001 | 0,078±0,001  | 0,078±0,001 |
| Мочевая кислота, ммоль/л  | 0,23±0,01   | 0,26±0,01   | 0,26±0,01    | 0,23±0,01   |
| Калий, ммоль/л            | 4,46±0,06   | 4,37±0,07   | 4,41±0,06    | 4,11±0,04   |

Примечание. ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, \* –  $p < 0,05$  (достоверность отличий исходно и на фоне лечения)

чавших сочетание антигипертензивной терапии и ЗГТ, была достоверно больше, чем в группе пациенток, получавших только нолипрел

По данным эхокардиографии мы не отметили существенных изменений структурно-функциональных параметров миокарда ни в одной из обследованных групп (табл. 2)

Результаты исследования липидного профиля и ряда других биохимических показателей представлены в табл. 3

Представленные данные свидетельствуют о том, что ни в одной группе не произошло сколько-нибудь существенных изменений уровней глюкозы, креатинина, калия и мочевой кислоты. В группе больных, получавших ЗГТ, отмечено достоверное снижение уровня липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов, тогда как на фоне применения нолипрела показатели, характеризующие обмен липидов, не изменились

### Обсуждение

Доказано, что эстрогены и прогестерон оказывают благоприятное влияние на сосудистый тонус. Они регулируют функцию эндотелия, трансмембранный ток ионов кальция и предотвращают ремоделирование сосудистой стенки [6, 8], следовательно, женские половые гормоны могут предупреждать развитие АГ до наступления периода половой инволюции. Эстроген-дефицитное состояние у женщин нередко сопровождается развитием климактерического синдрома, существенно ухудшающего качество жизни пациенток

До настоящего времени вопрос о целесообразности и эффективности ЗГТ у женщин с ГБ в постменопаузе остается открытым

Более половины женщин, находящихся в периоде половой инволюции, имеют повышенные цифры АД. С наступлением менопаузы происходит снижение уровня эстрогенов и прогестерона, развиваются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, увеличивается масса тела, снижается эластичность артерий. J Staessen и соавт. (1994 г.) [9] доказали, что наступление менопаузы является фактором риска повышения АД независимо от возраста. Для женщин в постменопаузе характерна не только большая частота развития АГ, но и более быстрое прогрессирование этого заболевания. По данным исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), у 94% женщин с ГБ старше 50 лет наблюдается гипертрофия левого желудочка, причем концентрический вариант ремоделирования миокарда встречается у этих больных чаще, чем у мужчин аналогичного возраста [10]. Кроме того, с наступлением менопаузы возникают изменения липидного профиля, выражающиеся в увеличении уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, а также в повышении содержания окисленных, наиболее атерогенных, форм липопротеинов [11, 12]. Подавляющее большинство обследованных нами пациенток (95,2%) имели II сте-

пень АГ, у 63% из них по результатам эхокардиографии выявлена гипертрофия левого желудочка и у 68% определена дислипидемия. Таким образом, большинство женщин, находящихся в периоде постменопаузы и страдающих ГБ согласно критериям стратификации риска АГ, относятся к категориям высокого и очень высокого риска. Это диктует необходимость назначения этим больным лекарственной антигипертензивной терапии

У больных в постменопаузе доказана высокая эффективность сочетания диуретиков с ИАПФ. В какой-то степени это обусловлено солечувствительностью и высоким уровнем общего сосудистого периферического сопротивления, свойственным женщинам с ГБ в периоде половой инволюции [4].

Согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Общества кардиологов (2003 г.) лечение больных ГБ целесообразно начинать с применения низких доз антигипертензивных препаратов в виде моно- или комбинированной терапии. В соответствии с рекомендациями Объединенного национального комитета по предупреждению, выявлению и лечению артериальной гипертензии (JNC VII, 2003) при уровне АД, превышающем нормальные значения на 20/10 мм рт.ст., предпочтение следует отдавать комбинированной терапии, в том числе фиксированным комбинациям лекарственных препаратов

Результаты многочисленных клинических исследований показали, что применение монотерапии ведет к эффективному контролю уровня АД лишь у 40–50% больных [13], что, по-видимому, обусловлено множеством патогенетических процессов, участвующих в развитии АГ. При монотерапии нередко включаются контррегуляторные механизмы, что препятствует эффективной коррекции АД. Кроме того, для достижения целевого уровня АД с помощью монотерапии, как правило, требуется применение высоких доз препарата, а это увеличивает вероятность возникновения побочных эффектов. Все это обуславливает низкую приверженность больных к лечению антигипертензивными средствами

Исходя из сказанного, в настоящее время у большинства пациентов целесообразно использовать комбинированные антигипертензивные препараты. Синергизм препаратов, входящих в состав комбинаций, позволяет достигнуть более выраженного гипотензивного эффекта, чем при монотерапии. Вследствие этого увеличивается число больных, "ответивших" на лечение. Применение рациональных низкодозовых комбинаций позволяет существенно уменьшить вероятность нежелательных явлений при сохраняющемся стойком антигипертензивном эффекте

Примером низкодозовой фиксированной комбинации гипотензивных препаратов является препарат "Нолипрел", представляющий собой сочетание 2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида. Такие низкие дозы указанных препаратов в виде монотерапии в обычной те-

рапевтической практике не используются. Высокая эффективность нолипрела у больных АГ I–II степени была продемонстрирована J Chalmers и соавт. (2000 г.) [14] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании и в Российском исследовании ЭТАЛОН. Об аналогичных результатах сообщают и другие авторы [12, 15, 16]. Тем не менее эффективность и переносимость этого препарата у женщин с ГБ в постменопаузе ранее не оценивали.

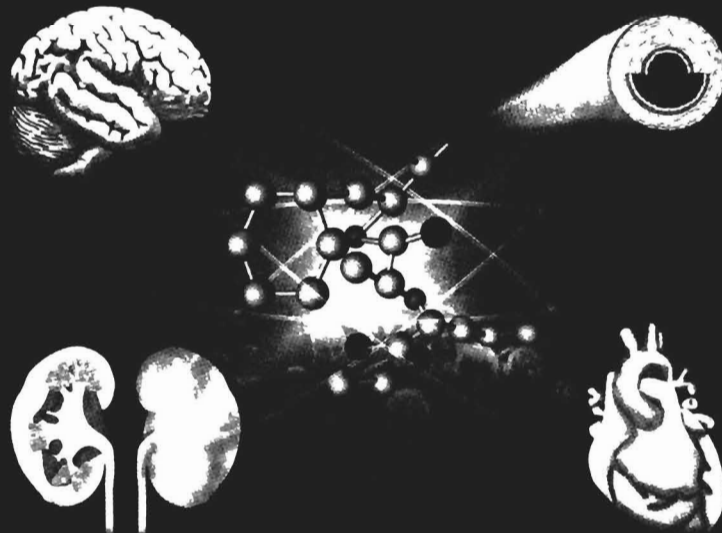
По нашим данным, из 42 женщин, получавших терапию нолипрелом, целевой уровень АД был достигнут у 68,3% больных. После того как пациенткам с неполным эффектом доза препарата была увеличена вдвое, давление эффективно контролировалось у 92,7% больных, большинство из которых имели II степень АГ. Важно отметить и хорошую переносимость лечения. Лишь у 4,8% пациенток возник сухой кашель, связанный, по-видимому, с наличием в составе нолипрела ИАПФ. У большинства больных этот побочный эффект был выражен незначительно и не требовал отмены препарата.

Большое количество нерешенных проблем возникает в связи с применением ЗГТ у женщин в постменопаузе. В настоящее время проводятся или уже завершены несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований, призванных оценить влияние ЗГТ на риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Ряд исследований, проведенных в 80–90-е годы, свидетельствует о положительном влиянии терапии эстрогенами на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, находящихся в менопаузе [17, 18]. В последнее время появились результаты клинических исследований, в которых либо не было получено положительного эффекта на фоне применения ЗГТ, либо сообщалось о некотором негативном влиянии этих препаратов в отношении возникновения острых коронарных событий, инсультов и тромбоэмболий (исследования Heart and Estrogen/progestin Replacement Study – HERS, Women's Health Initiative – WHI) [19–21]. В связи с этим в последние годы происходит пересмотр подходов к использованию ЗГТ, уточняются показания к ее назначению [22–24]. Вместе с тем большое число женщин в настоящее время получают заместительную гормональную терапию в связи с возникновением ранних симптомов эстрогенной недостаточности (“приливов”, психоэмоциональных нарушений и пр.) или же вследствие выявления остеопороза [3].

Все пациентки, принявшие участие в нашем исследовании, имели вазомоторные и психоэмоциональные нарушения, обусловленные климактерическим синдромом, что послужило основанием для назначения им после соответствующего гинекологического обследования ЗГТ. Существенное улучшение качества жизни, оцениваемого с помощью модифицированного менопаузального индекса, произошло в группе женщин, получавших ЗГТ. Эти больные отметили исчезновение или значительное уменьшение числа жалоб, обусловленных вазомоторными и психоэмоциональными климактерическими расстройствами. В группе больных, получавших лишь антигипертензивный препарат, некоторое улучшение показателей качества жизни произошло преимущественно за счет уменьшения выраженности симптомов, обусловленных повышением АД.

Ранее наличие АГ считалось противопоказанием к назначению ЗГТ. Однако в конце XX века было доказано, что ЗГТ не оказывает существенного влияния на уровень АД, либо даже несколько снижает его [1, 5, 25–29]. A Butkevich и соавт. (2000 г.) [30] продемонстрировали, что ЗГТ оказывает положительное влияние на суточный профиль АД у женщин с ГБ в постменопаузе. По нашим данным, добавление ЗГТ к нолипрелу не только не ухудшало его гипотензивный эффект, но и (по результатам суточного мониторирования) способствовало более выраженному снижению АД, чем на фоне антигипертензивной терапии.

## Оцените новые возможности для ваших пациентов с АГ и СН в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений



# ПРЕСТАРИУМ®

ПЕРИНДОПРИЛ

1 раз в день

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ  
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

- **Эффективный контроль АД в течение дня при однократном приеме**
- **Защита органов-мишеней**
- **Отличная переносимость и безопасность терапии**
- **Удобный режим дозирования: 1 таблетка в день**



Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.  
Тел.: (095) 937-07-00, факс (095) 937-07-01.

Этот факт, по-видимому, можно объяснить тем, что дефицит женских половых гормонов, несомненно, вносит свой вклад в патогенез АГ у женщин, находящихся в периоде половой инволюции. Многочисленные исследования свидетельствуют об участии эстрогенов и прогестерона в регуляции сосудистого тонуса. В настоящее время не вызывает сомнений наличие специфических рецепторов к эстрогенам в клетках сосудов и миокарда [31, 32]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что применение эстрогенов приводит к улучшению эндотелиальной функции [6, 33, 34]. Доказано, что эстрогены ингибируют окисление липопротеинов низкой плотности, препятствуют утолщению интимы, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, подавляют экспрессию адгезивных молекул [35]. Эстрогены также оказывают благоприятное действие на сосудистый тонус: они способствуют нормализации ионных потоков натрия, калия и кальция в гладкомышечных клетках сосудов, повышают активность эндотелийзависимого релаксирующего фактора (NO), увеличивают продукцию простагландина. Прогестерон также влияет на тонус сосудов как опосредованно, через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [36, 37], так и оказывая непосредственное влияние на сосуды за счет подавления тока ионов кальция через клеточные мембраны [38, 39]. Кроме того, по данным A Karjalainen и соавт. (2004 г) [40], пероральные и трансдермальные формы эстрогенов активируют систему натрийуретических пептидов, что также может способствовать снижению уровня АД у женщин, получающих ЗГТ.

Таким образом, добавление ЗГТ к антигипертензивному лечению наряду с устранением психоэмоциональных и вазомоторных климактерических расстройств способствует увеличению эффективности гипотензивной терапии.

Важной проблемой для женщин в периоде постменопаузы являются метаболические нарушения, возникающие в этот период – андройдное ожирение, гипер- и дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе [3, 40]. В связи с этим при выборе препарата для лечения пациенток необходимо учитывать его метаболические эффекты. По нашим данным, терапия нолипрелом, а также сочетание этого препарата с ЗГТ не вызывали негативных изменений липидного спектра, уровня глюкозы, мочевой кислоты, калия и креатинина.

## Выводы

- 1 Нолипрел является эффективным препаратом для лечения женщин с ГБ в постменопаузе.
- 2 ЗГТ у женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом способствует улучшению качества жизни и увеличению антигипертензивного эффекта нолипрела.
- 3 Терапия нолипрелом, а также его сочетанием с ЗГТ хорошо переносятся больными и не вызывает метаболических нарушений у женщин с ГБ в постменопаузе.

## Литература

- 1 Mercurio G, Zoncu S, Sau F et al. Menopause induce by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. *Maturitas* 2004, 47: 131–8.
- 2 Pines A. Hormone therapy and the cardiovascular system. *Maturitas* 2002, 43 (suppl): S3–S10.
- 3 Writing Group for the 3rd European Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. The European Consensus Development Conference 2002. Sex steroids and cardiovascular diseases. On the route to combine evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas* 2003, 44: 69–82.
- 4 Баранова Е.И., Маслова Н.П. Гипертензивная болезнь у женщин СПб. Изд-во СПбГМУ, 2000.
- 5 Affinito P, Palomba S, Bonifacio M et al. Effects of hormonal replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients. *Maturitas* 2001, 40: 75–83.
- 6 Baker L, Meldrum K, Wang M et al. The role of estrogen in cardiovascular disease. *J Surg Res* 2003, 115: 325–44.
- 7 Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999.
- 8 Kenemans P, van Ummik G, Mijatovic V, van der Mooren M. Perspectives in hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001, 38 (suppl): S41–S48.
- 9 Staessen J, Bulpitt C, Fagard R et al. The influence of menopause on blood pressure. *Hypertension in postmenopausal women*. Springer-Verlag, Berlin, 1994, p. 15–26.
- 10 Zabalgotia M, Rahman S, Haley W et al. Comparison of left ventricular mass and geometric remodeling in treated and untreated men and women more than 50 years of age with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997, 80: 648–51.
- 11 Genazzani A. Controversial issues in climacteric medicine. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International Menopause Society Expert Workshop, 13–16 October 2000, Royal Society of Medicine, London, UK. *Maturitas* 2000, 38: 263–71.
- 12 Mallon J, Chastang C, Unger P. Efficacy and safety of a fixed low-dose perindopril/indapamide combination in essential hypertension: a randomized controlled study. *Clin Exp Hypertens* 2000, 22: 23–32.
- 13 Carretero O, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000, 101: 329–35.
- 14 Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, Chastang C. Long-term efficacy of a new fixed very low dose angiotensin converting enzyme inhibitor/diuretic combination as first line therapy in the elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2000, 18: 327–37.
- 15 Галеева З.М., Галеевич А.С. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия* 2003, 9 (6): 221–4.
- 16 Chanutet X, Phong Chau N, De Champvallins M. Very-low-dose perindopril 2 mg/indapamide 0.625 mg combination gives higher response and normalization routes than losartan 50 mg in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000, 4: 140.
- 17 Psaty B, Heckbert S, Atkins D et al. The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1994, 154: 1333–9.
- 18 Stampfer M, Colditz G, Willet W et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991, 325: 756–62.
- 19 Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997, 315: 149–53.
- 20 Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998, 280: 605.
- 21 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288: 321–33.
- 22 Maas A, van der Graaf Y, van der Schouw Y, Grobbee D. HRT and heart disease: problems and prospects. *Maturitas* 2004, 47: 255–8.
- 23 Manson J, Martin K. Postmenopausal hormone replacement therapy. *N Engl J Med* 2001, 345: 34–40.
- 24 Ylikorkala O. HRT as secondary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas* 2004, 47: 315–8.
- 25 Haywards C, Samaras K, Campbell L, Kelly R. Effect of combination hormone replacement therapy on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in diabetic postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2002, 14 (7): 699–703.
- 26 Lip G, Beevers M, Churchill D, Beevers D. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women. *J Hum Hypertens* 1994, 8 (7): 491–4.
- 27 Szekacs B, Vajo Z, Acs N et al. Hormone replacement therapy reduces mean 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension. *Menopause* 2000, 7: 31–5.
- 28 Van Iltersum F, van Baal W, Kenemans P et al. Ambulatory – not office – blood pressure decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Hypertens* 1998, 11 (10): 1147–52.
- 29 Vestergaard P, Hermann A, Sigren L et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure – a randomized controlled study. *Maturitas* 2003, 46: 123–32.
- 30 Butkevich A, Abraham C, Phillips R. Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile of postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2000, 13 (9): 1039–41.
- 31 Genazzani A, Gambacciani M. Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century. *Maturitas* 1999, 32: 11–7.
- 32 Morales D, McGowan K, Grant D et al. *Circulation* 1995, 91: 755–63.
- 33 Spyridopoulos I, Sullivan A, Kearney M et al. Estrogen receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis: estradiol as a survival factor. *Circulation* 1997, 95: 1505–14.
- 34 Paganini-Hill A. Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection or no effect? *Maturitas* 2001, 38: 243–61.
- 35 Landau R, Poulos J. The metabolic influence of progestins. *Adv Metab Disord* 1971, 5: 119–47.
- 36 Sealey J, Itskovitz-Eldor J, Rubattu S et al. Estradiol and progesterone related increases in renin-aldosterone system during ovarian stimulation and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79: 258–64.
- 37 Караченцов А.Н., Сергеев В.П. Вазоактивные эффекты половых гормонов. *Пробл. эндокр.* 1997, 41 (2): 45–53.
- 38 Barbagallo M, Shan J, Pang P, Resnik L. Vascular effects of progesterone: role of intracellular calcium metabolism. *Am J Hypertens* 1995, 8: 66A.
- 40 Karjalainen A, Rushkoob H, Vuolteenaho O et al. Effect of estrogen replacement therapy on natriuretic peptides and blood pressure. *Maturitas* 2004, 47: 201–8.