

Оценка эффективности и безопасности комбинированной гипотензивной терапии у больных артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца

Н.В.Мезенцева, М.В.Леонова, Ю.Б.Белоусов
Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва

Проблема эффективного лечения артериальной гипертонии (АГ) существует почти 50 лет, с периода появления первых гипотензивных препаратов, но эффективность с позиции улучшения прогноза больных стала целью лечения в последние годы. Решение данной проблемы в настоящее время связано не с поиском новых классов препаратов, а с изменением тактики фармакотерапии, в частности применением комбинированной гипотензивной терапии.

По заключению экспертов ЕОГ-ЕОК, "выбор первого препарата малозначим ввиду потребности абсолютно большинства пациентов в комбинированной терапии" (из рекомендаций ЕОГ-ЕОК, 2003) [1]. По результатам крупного клинического исследования HOT-Study, потребность в комбинированной терапии для достижения главной цели лечения АГ составила 63–74% в зависимости от категории риска больных [2]. В Российском крупном проспективном клиническом исследовании РОСА также была показана высокая частота применения комбинированной терапии (73,3%) для достижения целевого уровня артериального давления (АД) [3]. В ряде других крупных отечественных клинических исследований (ИНИЦИАТИВА, КВАДРИГА, ПРИЗ, ФЛАГ, ФАГОТ) монотерапия была эффективна лишь у 45–64% больных с АГ, а по данным реальной клинической практики НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова – лишь у 32% пациентов [4].

Преимущества комбинированной терапии заключаются в достижении эффективного контроля АД у большинства пациентов, дополнительной защите органов-мишеней, улучшении переносимости вследствие уменьшения количества побочных эффектов.

В современных международных и отечественных рекомендациях по лечению АГ основными показаниями к применению комбинированной терапии являются: повышение АД более 160/100 мм рт. ст. (правило "20/10"), наличие сопутствующих сахарного диабета, протеинурии, хронической сердечной недостаточности [5]. Кроме того, комбинированная терапия необходима у больных с наличием ассоциированных клинических состояний (ишемическая болезнь сердца – ИБС, хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярная болезнь и др.), которые и определяют состав комбинаций препаратов.

ИБС – одно из наиболее частых сердечно-сосудистых заболеваний, встречающихся у пациентов с АГ. В метаанализе 9 проспективных наблюдательных исследований, включавшем 400 тыс. пациентов, McMahon и соавт. [6] продемонстрировали строгую корреляцию между уровнем АД и заболеваемостью ИБС. Сочетание АГ и ИБС увеличивает риск осложнений и смертности в 2 раза и соответствует категории очень высокого риска по Фреммингемским критериям (США) и SCORE (ЕОК) независимо от уровня АД. В клинических исследовани-

Таблица 1. Результаты клинических исследований эффективности амлодипина у больных с АГ и ИБС

Исследование	Характеристика больных	Число больных, длительность исследования	Лечение	Исходы	Результаты
CAPE, 1994	ИБС, стабильная стенокардия	315, 8 нед	Амлодипин Плацебо (+ стандартная терапия β-блокаторами)	Частота приступов стенокардии, в том числе БИМ	Преимущество амлодипина в снижении частоты стенокардии и БИМ
CAPEII, 2002	ИБС, стабильная стенокардия	513, 14 нед	Амлодипин (±атенолол) Дилтиазем XL (±изосорбида-5 мононитрат)	Частота приступов стенокардии, в том числе БИМ	Комбинация амлодипин/атенолол лучше снижает частоту стенокардии
PREVENT, 1997	ИБС	825, 3 года	Амлодипин Плацебо (+стандартная терапия)	1. Регресс коронарного атеросклероза 2. ТИМ каротидных артерий 3. Частота исходов (ОИМ, ИБС, смерть)	1. Регресс ТИМ 2. Снижение частоты исходов на 31%
CAPARES, 2000	ИБС после ангиопластики	585, 4 мес	Амлодипин Плацебо (+стандартная терапия)	1. Диаметр коронарных сосудов (коронарография) 2. Смерть, ИМ, повторная ангиопластика	1. Нет различий 2. Комбинированная точка: OR=0,65 (p<0,05), повторная ангиопластика, OR=0,45 (p<0,02)
ALLHAT, 2002	АГ и факторы риска	33 357, 8 лет	Амлодипин Лизиноприл Хлорталидон	1. Частота ОИМ 2. Частота смертности, ИБС и др.	Нет различий по частоте ОИМ, ИБС, общей и сердечно-сосудистой смертности

Примечание. OR – относительный риск; ОИМ – острый инфаркт миокарда, ТИМ – толщина интимы-медии.

ях доказано, что гипотензивная терапия и эффективный контроль уровня АД приводят к снижению абсолютного числа коронарных осложнений до 1,0 на 1000 человеколет, особенно у пожилых больных (до 2,7 на 1000 человеколет) [7].

При сочетании АГ и стабильной стенокардии, основного клинического проявления ИБС, наиболее приемлемыми классами препаратов являются β -адреноблокаторы и антагонисты кальция. В целом ряде клинических исследований была продемонстрирована почти равная эффективность этих классов препаратов в лечении стабильной стенокардии, а их комбинация обеспечивает дополнительный клинический антиангинальный эффект. Доказанной является и отдаленная эффективность β -адреноблокаторов и антагонистов кальция для предупреждения инфарктов миокарда и смертности у больных с ИБС.

Среди антагонистов кальция наилучшими клинико-фармакологическими характеристиками обладает амлодипин, относящийся к III поколению. Гипотензивное действие препарата развивается постепенно, имеет дозозависимый эффект; не вызывает серьезного рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС); к действию препарата не развивается привыкания при длительном применении. Частота развития нежелательных лекарственных реакций ниже, чем при применении адекватных доз антагонистов кальция I–II поколения. В ряде крупных клинических исследований последних лет (ALLHAT, CAPE, CAPARES, PREVENT; табл. 1) доказаны не только эффективность и безопасность применения амлодипина у больных АГ и ИБС, но также преимущества комбинации амлодипина с атенололом по антиангинальной и антиишемической эффективности (CAPE), а также антиатерогенные эффекты амло-

дипина у пациентов с доказанным коронарным и каротидным атеросклерозом (PREVENT).

В 2004 г. России был зарегистрирован новый комбинированный препарат "Теночек", содержащий 5 мг амлодипина и 50 мг атенолола ("Ипка Лабораториз ЛТД", Индия).

В этом же году было проведено клиническое исследование эффективности и переносимости препарата "Теночек", содержащего 5 мг амлодипина и 50 мг атенолола, в сравнении с препаратом "Логимакс", в состав которого входят фелодипин в дозе 5 мг и метопролола сукцинат 47,5 мг; у больных АГ в сочетании с ИБС.

Материал и методы

В открытое исследование были включены 107 больных с АГ 1–3-й степени (диастолическое АД – ДАД ≥ 95 мм рт. ст. и ≥ 85 мм рт. ст. по данным суточного мониторирования АД – СМАД) в сочетании с ИБС в возрасте от 37 до 60 лет. Больные были распределены случайным способом в 3 группы в зависимости от получаемой терапии: группу 1 составили 46 больных с АГ 1–2-й степени и ИБС, 2-ю группу – 15 больных с АГ 3-й степени и ИБС, которые получали теночек; 3-ю группу (контрольную) составили 46 человек с АГ 1–2-й степени и ИБС,

Таблица 2. Клиническая характеристика больных

Показатель	Теночек		Логимакс
	группа 1	группа 2	контрольная
Число больных	46	15	46
Мужчины/женщины	25/21	4/11	26/20
Средний возраст, лет	54,3 $\pm$ 0,9	55,3 $\pm$ 1,2	53,2 $\pm$ 1,0
Давность АГ, годы	9,5 $\pm$ 1,0	15,3 $\pm$ 1,7	8,3 $\pm$ 0,8
Давность ИБС, годы	3,1 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 1,1	3,7 $\pm$ 0,3

Таблица 3. Дизайн исследования

Визит 1 (скрининг)	Информирование пациента и подписание информированного согласия Оценка соответствия критериям включения/исключения Оценка демографических показателей Сбор анамнеза Тест на беременность (для женщин детородного возраста) Физикальный осмотр, АД, ЧСС, ЭКГ Клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови СМАД
Визит 2 (рандомизация)	Регистрация сопутствующей терапии Оценка соответствия критериям включения/исключения Сокращенный физикальный осмотр, АД, ЧСС 6-минутный тест с ходьбой Регистрация неблагоприятных явлений
Визит 3 (через 2 нед)	Выдача одного из исследуемых препаратов АД, ЧСС, ЭКГ
Визит 4 (через 4 нед)	Регистрация неблагоприятных явлений
Визит 5 (через 8 нед)	Коррекция дозы исследуемого препарата (при необходимости) Оценка правильности приема исследуемого препарата и комплаентности Регистрация сопутствующей терапии АД, ЧСС, ЭКГ
Визит 6 (через 12 нед)	Физикальный осмотр Регистрация неблагоприятных явлений Коррекция дозы исследуемого препарата (при необходимости) Оценка правильности приема исследуемого препарата и комплаентности Регистрация сопутствующей терапии 6-минутный тест с ходьбой СМАД

Таблица 4. Динамика офисного АД, ЧСС у больных 1 и 3-й групп в ходе исследования

Параметр	Исходно		Через 2 нед		Через 4 нед		Через 8 нед		Через 12 нед	
	теночек	логимакс	теночек	логимакс	теночек	логимакс	теночек	логимакс	теночек	логимакс
САД, мм рт. ст.	164,7 $\pm$ 1,6	160,8 $\pm$ 1,5	142,6 $\pm$ 2,0*	143,0 $\pm$ 1,4*	136,0 $\pm$ 0,2*	137,8 $\pm$ 1,4*	135,3 $\pm$ 1,3*	135,1 $\pm$ 1,0*	135,7 $\pm$ 1,0*	134,9 $\pm$ 1,4*
Δ САД, мм рт. ст.			23,5 $\pm$ 1,4	17,8 $\pm$ 1,0	29,6 $\pm$ 1,5	23,4 $\pm$ 1,3	30,0 $\pm$ 1,6	26,2 $\pm$ 1,7	29,3 $\pm$ 1,7	26,3 $\pm$ 1,9
ДАД, мм рт. ст.	100,1 $\pm$ 0,7	99,4 $\pm$ 0,7	85,2 $\pm$ 1,0*	87,3 $\pm$ 1,1*	81,5 $\pm$ 0,7*	83,6 $\pm$ 0,8*	80,9 $\pm$ 0,7*	81,9 $\pm$ 0,7*	81,7 $\pm$ 0,7*	82,4 $\pm$ 0,9*
Δ ДАД, мм рт. ст.			14,9 $\pm$ 1,0	12,1 $\pm$ 1,1	18,6 $\pm$ 0,8	15,8 $\pm$ 1,1	19,3 $\pm$ 1,1	17,8 $\pm$ 1,0	18,5 $\pm$ 1,0	17,3 $\pm$ 1,2
ЧСС, уд/мин	77,5 $\pm$ 0,9	76,3 $\pm$ 0,8	65,4 $\pm$ 0,8*	67,9 $\pm$ 0,9*	63,4 $\pm$ 0,6*	66,0 $\pm$ 0,9*	63,3 $\pm$ 0,5*	65,9 $\pm$ 0,9*	63,3 $\pm$ 0,6*	67,0 $\pm$ 0,9*

Примечание. * – $p < 0,001$ в сравнении с исходными данными.

которые получали препарат сравнения логимакс. ИБС была представлена стабильной стенокардией и безболевой ишемией миокарда (БИМ). Характеристика больных по полу, возрасту, давности АГ и ИБС представлена в табл. 2.

Согласно критериям исключения не допускалось наличие у больных вторичной или злокачественной АГ, ОИМ давностью менее 2 мес, хронической сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки давностью менее 2 мес, нарушений ритма и проведения, требующих дополнительной антиаритмической терапии, бронхообструктивных заболеваний (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), декомпенсированного сахарного диабета, гипотиреоза или гипертиреоза, выраженного нарушения функции почек и печени, анемии. Не включались беременные и женщины детородного возраста, не соблюдающие надежных мер контрацепции.

До начала лечения больным проводили "отмывочный" период продолжительностью 1 нед, после которого исследуемые препараты назначались в начальной дозе 1 таблетка однократно в сутки в утреннее время. Визиты проводились через 2, 4, 8 и 12 нед лечения; общая продолжительность исследования составила 12 нед (табл. 3). Регистрацию АД проводили по методу Короткова по средней величине 3 последовательных измерений. При недостаточном гипотензивном эффекте через 2–4 нед проводили увеличение дозы препаратов до 2 таблеток в сутки.

Больным проводили амбулаторное СМАД до начала лечения, после "отмывочного" периода и в конце лечения через 12 нед.

Для изучения антиангинальной эффективности проводили оценку частоты приступов стенокардии напряжения и маршевую пробу (тест с 6-минутной ходьбой) в начале и в конце лечения. В группе 1 у 20 пациентов проводили холтеровское мониторирование (ХМ) до начала и в конце исследования параллельно со СМАД. По результатам ХМ проводили оценку характера, длительности, частоты изменений сегмента ST и зубца T, а также взаимосвязь болевой и безболевой ишемии миокарда с уровнем АД как потенциальной опасности чрезмерной гипотонии, что может явиться причиной гипоперфузии миокарда.

В качестве критериев оценки гипотензивного и антиишемического эффекта использовались следующие: а) достижение целевого уровня АД ($\leq 140/90$ мм рт. ст.); б) уменьшение числа приступов стенокардии в неделю; в) увеличение толерантности к нагрузке в тесте с 6-минутной ходьбой.

Больным проводили лабораторные исследования крови и мочи, ЭКГ для контроля за переносимостью и безопасностью лечения. Переносимость оценивали на основании жалоб больных, по выявлению побочных эффектов и отклонений в лабораторных и инструментальных исследованиях.

Для статистической обработки результатов использовали статистический пакет SPSS 9.0; рассчитывали значения M и m, *p*-критерий Стьюдента.

Результаты исследования

У больных 1-й и контрольной групп наблюдался одинаковый по выраженности гипотензивный эффект (табл. 4). Оба препарата развивали гипотензивное действие постепенно, в течение 4 нед. У больных 1-й группы снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД через 2 нед составило 14%, а через 4 нед – 18%; достигнутая степень снижения АД сохранялась через 12 нед. У больных 3-й (контрольной) группы также наблюдали нарастание степени снижения САД и ДАД через 2 нед на 10 и 12%, а через 4 нед – на 14 и 15,8% соответственно; в последующем эффект усиливался и степень снижения достигла через 12 нед для САД 16% и для ДАД 17%. Таким образом, различия в выраженности гипотензивного действия между теночек и логимаксом отмечались только в первые 4 нед лечения в виде статистически более значимого снижения САД и ДАД в 1-й группе. Однако различия в гипотензивном действии к концу лечения не достигали статистической значимости (см. рисунок). В результате лечения нормализация уровня АД ($\leq 140/90$ мм рт. ст.) при офисном измерении имела место у 35 больных 1-й группы (81%) и у 33 больных 3-й группы (78,5%). Необходимость в удвоении доз препаратов возникла у 7 пациентов в каждой группе.

По данным СМАД, через 12 нед лечения в 1 и 3-й группах отмечено достоверное снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД: в 1-й группе пациентов, принимавших теночек, среднесуточное АД снизилось с 150,5/91,7 до 129,7/77,9 мм рт. ст., а в 3-

Таблица 5. Динамика АД и ЧСС, по данным СМАД, в 1 и 3-й группах

Параметр	Теночек (группа 1)		Логимакс (группа 3)	
	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	150,5±1,8	129,7±1,1*	150,5±1,7	130,1±1,4*
Среднедневное САД, мм рт. ст.	155,7±1,7	131,8±1,3*	155,8±1,8	134,3±1,8
Средненочное САД, мм рт. ст.	147,1±2,9	124,1±1,9*	146,6±2,2	123,4±1,6
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	91,7±0,9	77,9±0,7*	93,1±1,0	80,7±0,9*
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	95,9±1,2	80,±0,7*	96,7±1,2	83,7±1,0*
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	87,1±1,4	72,2±1,1*	88,7±1,3	75,1±1,3*

Примечание. * – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 6. Динамика показателей ИВ и СИ, по данным СМАД, в 1 и 3-й группах

Параметр	Теночек (группа 1)		Логимакс (группа 3)	
	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед
ИВ САД день, %	83,5±6,7	25,0±3,4*	78,8±6,2	31,2±7,0*
ИВ САД ночь, %	74,6±13,3	65,2±24,9*	84,8±4,8	49,7±7,3*
ИВ ДАД день, %	69,2±9,9	16,0±9,3*	75,7±5,4	30,5±6,7*
ИВ ДАД ночь, %	64,3±13,1	17,5±7,5*	65,0±7,2	26,1±7,4*
СИ САД, %	5,5±1,6	5,9±1,1	5,5±1,2	8,0±0,8
СИ ДАД, %	9,1±1,5	10,7±9,93	7,9±1,1	10,3±1,0

Примечание. * – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 7. Оценка антиангинального эффекта у больных с АГ и ИБС на фоне лечения комбинированными препаратами

Показатель	Теночек (группа 1)		Логимакс (группа 3)	
	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед
Частота приступов стенокардии в неделю	2,9±0,5	0,6±0,1**	3,3±0,5	0,6±0,7**
Толерантность к нагрузке (6-минутный тест с ходьбой, м)	314,6±10,0	342,6±11,1*	342,9±4,8	357,4±12,5

Примечание. *, ** – $p < 0,05$ и $0,001$ по сравнению с исходными данными соответственно.

Таблица 8. Оценка антиишемического эффекта у больных с АГ и ИБС при лечении препаратом "Теночек" (по данным ХМ)

Показатель	До лечения	После лечения
Число больных с ишемическими изменениями сегмента ST	16	7
Число больных с БИМ	6	2
Кратность депрессии сегмента ST	4 раза в сутки	2 раза в сутки
Продолжительность депрессии сегмента ST, мин	3,4±1,2	2,1±0,6
Глубина депрессии сегмента ST, мм	2,8±0,7	1,8±0,4

Таблица 9. Динамика офисного АД, ЧСС у больных 2-й группы на фоне лечения теночек

Показатель	Исходно	Через 12 нед
САД, мм рт. ст.	202,7±4,4	142,7±2,2*
Δ САД, мм рт. ст.		59,4±4,9
ДАД, мм рт. ст.	110,9±2,1	85,9±1,4*
Δ ДАД, мм рт. ст.		25,1±2,7
ЧСС, уд/мин	85,6±1,1	62,6±1,4*

Примечание. * – $p < 0,001$ в сравнении с исходными данными.

й группе пациентов, принимавших логимакс, – с 150,5/93,1 до 130,1/80,7 мм рт. ст. соответственно (табл. 5).

Исходно индекс времени (ИВ) САД и ДАД был значительно повышенным (более 65%) у пациентов с АГ в сочетании с ИБС. В 1 и 3-й группах в результате лечения ИВ достоверно снизился у всех больных практически до нормальных показателей (менее 30%) как в дневное, так и в ночное время суток. Динамики суточного индекса (СИ) в целом по данным в 1 и 3-й группах не произошло. Вместе с тем в обеих группах имело место увеличение числа пациентов с СИ "dipper" (табл. 6).

На фоне лечения наблюдали достоверное снижение ЧСС до 63,3 и 67 уд/мин у больных 1 и 3-й групп.

На фоне лечения препаратами "Теночек" и "Логимакс" отмечался клинически значимый и сопоставимый антиангинальный эффект. Частота ангинозных приступов напряжения достоверно уменьшилась более чем в 3 раза в обеих группах больных (табл. 7); по результатам 6-минутного теста с ходьбой отмечено сопоставимое увеличение дистанции ходьбы (на 9% в группе 1 и на 4% в контрольной) и уменьшение потребности в нитроглицерине.

Кроме того, у 20 больных группы 1 оценивался антиишемический эффект с помощью ХМ. По данным ХМ, до начала лечения у 16 больных регистрировались различные ишемические изменения миокарда (из них у 6 – БИМ) кратностью до 4 раз в сутки, что характеризовалось депрессией сегмента ST средней продолжительностью 3,4±1,2 мин и глубиной 2,8±0,7 мм. После лечения число больных, у которых регистрировались изменения миокарда, уменьшилось до 7 человек (из них у 2 – БИМ), кратность снизилась до 2 раз в сутки, а средняя продолжительность депрессии сегмента ST уменьшилась до 2,1±0,6 мин и глубина до 1,8±0,4 мм (табл. 8).

У пациентов 2-й группы с более тяжелым течением АГ при лечении препаратом "Теночек" наблюдался выраженный гипотензивный и антиангинальный эффект. Степень снижения САД и ДАД была максимальной в этой группе и составила 29 и 22% соответственно (табл.

Сравнение степени снижения САД и ДАД в 1 и 3-й группах.



9). Нормализация АД имела место у 9 из 15 больных, удвоение дозы препарата потребовалось лишь у 3 человек. Частота ангинозных приступов уменьшилась с 5,4 до 2 раз в неделю, а дистанция ходьбы в 6-минутном тесте возросла с 328 до 372 м.

Переносимость исследуемых препаратов была сопоставимой. Побочные явления наблюдали у 10 человек 1–2-й группы в виде головной боли (5 пациентов), отеков лодыжек (2 пациента), покраснения лица (1 пациент), одышки (2 пациента) и у 7 человек в 3-й группе в виде сильных головных болей (4 пациента), отеков лодыжек (1 пациент), покраснения лица (2 пациента); отмена препаратов была у 3 больных, принимавших теночек, и у 2 больных, принимавших логимакс.

Для оценки безопасности проводили изучение интервала PQ, по данным ЭКГ: динамика интервала варьировала в пределах нормальных значений (от 0,16 до 0,20 с). Повышений уровня креатинина, ферментов печени, билирубина, холестерина, изменений в клинических анализах крови и мочи не было выявлено ни в одной группе.

Таким образом, новый фиксированный комбинированный препарат "Теночек", содержащий полные терапевтические дозы амлодипина и ателолола, является высокоэффективным в лечении пациентов с АГ в сочетании с ИБС. Благодаря аддитивному действию амлодипина и ателолола гипотензивная эффективность препарата превышает 80% и сопровождается клинически значимым антиангинальным и антиишемическим действием. По клинической эффективности теночек сопоставим с другим фиксированным комбинированным препаратом "Логимакс", содержащим 5 мг фелодипина и 50 мг метопролола. Полнодозовые фиксированные комбинированные препараты, содержащие дигидропиридины и β-адреноблокаторы, предпочтительны для начальной терапии пациентам с АГ в сочетании с ИБС.

Выводы

1. Теночек обладает выраженным гипотензивным эффектом, обеспечивая нормализацию АД >80%.
2. Теночек обладает дополнительно выраженным антиагитальным и антиишемическим эффектом.
3. Эффективная доза препарата составляет 1–2 таблетки в сутки.
4. Теночек может быть рекомендован в качестве начальной гипотензивной терапии больным АГ в сочетании с ИБС.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011–53.

2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effect on intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.

3. Чазова ИЕ, Беленков ЮН. От идеи к клинической практике: первые результаты Российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). *Consilium Medicum* 2004; 2: 18–23.

4. Чазова ИЕ, Ратова ЛЛ. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. *Consilium Medicum* 2004; 1: 20–3.

5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). М., 2004.

6. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–74.

7. Cutler JA, Psaty BM, MacMahon S, Furberg CD. Public health issues in hypertension control: what has been learned from clinical trials. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press 1995; p. 253–70.

Ассоциация терапии бетаксололом с клинико-функциональными показателями у больных эссенциальной артериальной гипертензией

А.В.Шабалин*, Е.Н.Гуляева**, А.С.Криковцов**

*Новосибирская государственная медицинская академия, **Клиническая больница №1 ГУИН Минюста России по Кемеровской области

Резюме. Изучена связь клинико-функциональных показателей у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) в процессе терапии бетаксололом (локреном).

Обследованы 26 больных АГ I–II степени (19 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 28 до 56 лет (средний возраст 40,5±1,4 года), которым в течение 8 нед проводили монотерапию бетаксололом в дозе 10 мг/сут однократно. Исходно и через 8 нед лечения осуществляли суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления, стресс-эхокардиографию в процессе выполнения пробы "математический счет", с оценкой когнитивных функций и качества жизни по шкале SF-36.

Отмечено, что бетаксолол (локрен) в дозе 10 мг/сут однократно на протяжении 8 нед терапии обладает высокой гипотензивной эффективностью, стабилизирует вегетативный баланс регуляции ритма сердца, проявляя при этом антиаритмические свойства, снижает степень стресс-реактивности и усиливает функцию торможения центральной нервной системы, в конечном итоге улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: бетаксолол, эссенциальная гипертензия, психоэмоциональный стресс, когнитивные функции.

Association of betaxolol therapy with the clinical and functional parameters in patients with essential hypertension

A.V. Shabalin, Ye.N. Gulyaeva, A.S. Krikovtsov

Summary: The association of clinical and functional parameters was studied in patients with mild and moderate arterial hypertension (AH) during therapy with betaxolol (Lokren).

Twenty six patients (19 males and 7 females) aged 28 to 56 (mean 40.5±1.4) years who had grade 1–2 AH were examined. The patients received monotherapy with betaxolol in a single dose of 10mg/day. 24-hour ECG and blood pressure monitoring, stress-echocardiography during the arithmetic test estimating cognitive functions and life quality by the SF-36 scale were performed at the baseline and following 8 weeks of therapy.

It has been found that Betaxolol (Lokren) used in a single dose of 10 mg/day for 8 weeks has a high antihypertensive efficacy, stabilizes the autonomic balance of cardiac rhythm regulation, by simultaneously showing antiarrhythmic properties, reduces the degree of stress responsiveness, and enhances the inhibition of the central nervous system, by ultimately improving the quality of life in the patients.

Key words: betaxolol, essential hypertension, psychoemotional stress, cognitive functions.

Известно, что становление и прогрессирование артериальной гипертензии (АГ) ассоциировано с гиперактивацией симпатической нервной системы (СНС) [1], неблагоприятные эффекты которой вносят существенный вклад в изменение нейрогуморального статуса, поражения органов-мишеней и прогноз заболевания. Это стало особенно очевидным по мере выявления при АГ повышенного уровня норадреналина в гипоталамусе и связи с инсулинорезистентностью и увеличением массы миокарда левого желудочка [2]. Известно, что эффективная антигипертензивная терапия коррелирует с изменением активности СНС [1]. По этой причине перспективным направлением является терапия, направленная на снижение ее активности, что достигается при использовании β-адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина II и агонистов имидазолиновых рецепторов [1]. В последние десятилетия в клинической практике успешно применя-

ют высокоселективные β-адреноблокаторы пролонгированного действия, к числу которых относится бетаксолол (локрен) [3]. Ценность использования этого класса препаратов определяется высоким кардиопротекторным эффектом в связи с ингибированием центральных β₁-адренергических рецепторов и наличием сопутствующего антиаритмического действия [4]. Степень связи бетаксолола с β₁-адренорецепторами оценивается в 4 раза выше, чем у пропранолола и атенолола, а его эффективность и безопасность были неоднократно подтверждены ранее [5]. Многочисленными исследованиями доказано, что β-адреноблокаторы снижают реактивность сердечно-сосудистой системы при физическом стрессе, однако данные по их воздействию на психоэмоциональный статус неоднозначны [6, 7].

В связи с этим целью исследования явилась комплексная оценка клинической эффективности селективного β-адреноблокатора бетаксолола (локрена), его воздей-