culation 1997; 96: 856–63.
16. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. Eur J Heart Fail 2005; 7: 631–9.
17. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005; 26: 215–25.
18. Lorell BH. Diastolic dysfunction in pressure-overload hypertrophy and its modification by angiotensin II: current concepts. Basic Research in Cardiology 1992; 87 (Suppl 2): 163–72.
19. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure; Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001–6.
20. Packer M, Fowler MB. Roecker EB et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. Circulation. 2002; 106: 2194–9.
21. Pitt B, Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582–7.
22. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the fosinipril vs amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597–603.
23. Thackray S, Witte K, Clark AL et al. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALLHAT. Eur J Heart Fail 2000; 2: 209–12.
24. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). New Engl J Med 1987; 316: 1429–35.
25. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survivalin patients with reduced ejection fraction and congestive heart failure. New Engl J Med 1991; 325: 293–302.
26. Vetter W Treatment of senile hypertension. The Fosinopril in old patients study (FOPS). Am J Hypertension 1997; 10: 255S–61S.
27. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B et al. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation 2005; 4.
28. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid alberosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. Stroke 2004; 35 (12): 2807–12.

Индекс лекарственного препарата
Фозиноприл: ФОЗИКАРД (Актавис)

Фиксированная комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и β-адреноблокатора: возможности в регрессе гипертрофии миокарда левого желудочка

О.Д.Остроумова, О.В.Жукова, О.В.Головина, Т.Ф.Гусева
Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова; 23-я ГКБ им. «Медсантруд»

Комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и β-адреноблокатора (БАБ) является рациональной при использовании, в сочетании они хорошо дополняют гемодинамические эффекты друг друга. Совместное назначение дигидропиридиновых антагонистов кальция и БАБ приводит к значительному снижению артериального давления (АД) за счет потенцирования эффекта и существенно уменьшает риск появления побочных эффектов каждого препарата. Так, БАБ уменьшают выраженность активации симпатической нервной системы, которая может возникнуть на начальном этапе лечения антагонистами кальция дигидропиридинового ряда, тем самым противодействуя развитию тахикардии. Они также уменьшают частоту возникновения и степень тяжести других нежелательных эффектов дигидропиридиновых антагонистов кальция, связанных с избыточной вазодилатацией (покраснение кожных покровов, чувство жара и др.). Дигидропиридиновые антагонисты кальция уменьшают выраженность брадикардии в ответ на применение БАБ. В силу метаболической нейтральности антагонистов кальция совместное применение с БАБ не должно приводить к развитию неблагоприятных метаболических сдвигов.

Данная комбинация показана в первую очередь больным артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с ишемической болезнью сердца, так как оба ее компонента обладают выраженной антиангинальной и антиишемической активностью. Высокая эффективность и безопасность различных комбинаций дигидропиридинового антагониста кальция и БАБ по сравнению с монотерапией показаны в ряде исследований.

В настоящее время наиболее известной фиксированной комбинацией дигидропиридинового антагониста кальция IIB поколения и БАБ является препарат Логимакс, содержащий метопролола сукцината 47,5 мг и фелодипина 5 мг.

Данные литературы о влиянии β-блокаторов на обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) противоречивы. По данным метаанализа R.Schimide и соавт., уменьшение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) под влияниями терапии β-блокаторами составило 5–6%.

Механизмы обратного развития ГМЛЖ на фоне лечения β-блокаторами остаются неясными. По всей вероятности, β-адреноблокаторы не могут оказывать прямой эффект на регрессию ГМЛЖ, так как в экспериментальных условиях вызываемый катехоламинами (норадреналином) рост миоцитов предотвращается блокадой α-, а не β-рецепторов. Уменьшение выраженности ГМЛЖ под влиянием терапии БАБ, по-видимому, не зависит и от их способности снижать гемодинамическую перегрузку миокарда давлением, так как известно, что неселективные β-блокаторы и β-блокаторы без внутренней симпатомиметической активности не способны вызвать регрессию ГМЛЖ.

В то же время, по данным ряда метаанализов, антагонисты кальция выходят на второе место по степени влияния на регресс ММЛЖ после ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Однако данные литературы об изменении ММЛЖ под влиянием терапии антагонистами кальция также противоречивы, что можно объяснить различиями в используемых дозах препаратов, продолжительности лечения, мето-

Таблица 1. Результаты клинических исследований влияния антагонистов кальция на ММЛЖ

Препарат	Авторы	Год	Длительность лечения, мес	Уменьшение ММЛЖ
Верапамил	G.Muiesan и соавт.	1986	3	6%
	R.Shmider и соавт.	1996	3	17%
	C.Cuspidi и соавт.	1998	6	10 г/м²
Дилтиазем	C.Amadeo и соавт.	1985	1	10,3%
	R.Weiss и соавт.	1987	4	Нет изменений
	H.Frans и соавт.	1988	6	6 г/м²
	Е.Матова и соавт.	1999	6	9 г/м²
Исрадипин	M.Saragoca и соавт.	1991	3	41 г/м²
	Те же		6	44 г/м²
	Те же		9	51 г/м²
	V.Papademetriou и соавт.	1997	6	11–59 г
Нифедипин	N.Lopez и соавт.	1997	12	12%
	О.Лерман и соавт.	1997	8	9,9%
	Z.Sadowski и соавт.	1998	12	26,9 г/м²
Нифедипин SR	K.Chang и соавт.	1998	2	8 г/м²
Фелодипин	G.Vyssoulis и соавт.	1995	6	20 г/м²
Амлодипин	H.Frans и соавт.	1988	6	10 г/м²
	F.Beltman и соавт.	1998	12	11 г/м²
	И.Лазарева и соавт.	1999	12	13,6%
Никардипин SR	T.Sumimoto и соавт.	1997	21	19,2 г/м²

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании

Параметр		Логимакс (n=36)	
		абс.	%
Средний возраст, годы (M±m)		60,0±1,47	
Пациенты моложе 60 лет		18	50
Пациенты ⩾60 лет		18	50
Пол	Мужчины	20	55,6
	Женщины	16	44,4
Степень АГ	II	12	33,3
	III	24	66,7

дах диагностики ГМЛЖ и исходных значениях ММЛЖ (табл. 1).

Установлено, что лишь длительное применение антагонистов кальция оказывает ингибирующее влияние на симпатическую систему за счет влияния на кальцийзависимые процессы освобождения и деградации катехоламинов, а также ослабления чувствительности β-адренергических рецепторов миокарда к стимулирующим воздействиям. Кроме того, оказывая ингибирующее действие на кальцийзависимые процессы тубулогломерулярной обратной связи, антагонисты кальция могут опосредовано уменьшать секрецию ренина. В то же время, снижая чувствительность клеток гломерулярной зоны надпочечников к ангиотензину II, они нарушают продукцию альдостерона.

Указаний на влияние фелодипина, входящего в состав препарата Логимакс, на ММЛЖ в литературе мало. Так, G.Vyssoulis и соавт. на фоне 24-недельной терапии фелодипином показали регресс ММЛЖ на 20 г/м2. Исследований, оценивающих влияние антигипертензивной терапии логимаксом на индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), не найдено.

Таким образом, учитывая данные доступной литературы, можно предположить, что регресс ММЛЖ на фоне терапии Логимаксом должен реализоваться главным образом за счет дигидропиридинового антагониста кальция фелодипина, входящего в его состав. Причем степень регресса ММЛЖ будет зависеть от дозы препарата, продолжительности лечения, методах диагностики ГМЛЖ и исходных значениях ММЛЖ.

Нами обследованы 38 пациентов 44–80 лет с АГ II–III степени, не получавших антигипертензивную терапию как минимум 2 нед до включения в исследование. Критерии включения: мужчины и женщины 18–80 лет с АГ II–III степени; наличие у пациентов ГМЛЖ и/или утолщения комплекса интима–медиа сонных артерий и/или дисфункции эндотелия. Критерии исключения: зависимость от алкоголя, лекарственных препаратов; психические заболевания или недееспособность; отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству; прогрессирование АГ в течение последнего месяца; наличие в анамнезе инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда; нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения I–IV функционального класса; сердечная недостаточность I–IV класса по NYHA; нарушения ритма и проводимости сердца; сахарный диабет; курение; клинически значимое заболевание дыхательных органов, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, почек, гематологическое заболевание, тяжелые эндокринные нарушения; паркинсонизм или другие заболевания, сопровождающиеся дрожанием мышц; беременность, лактация; индекс массы тела ⩾30 кг/м².

После предварительного обследования пациентам был назначен Логимакс (фелодипин 5 мг/метопролола сукцинат 47,5 мг). Первоначально пациенты получали 1 таблетку 1 раз в сутки утром. Эффективность антигипертензивной терапии оценивалась путем офисного измерения АД через 4 нед терапии. При недостижении целевых значений АД (менее 140/90 мм рт. ст.) дозу увеличивали до 2 таблеток 1 раз в день. Если еще через 4 нед АД не достигало целевых значений или отмечалась непереносимость препарата, пациенты выбывали из исследования.

В течение 24 нед продолжили наблюдаться 36 пациентов, достигшие целевых значений "офисного" АД на 8-й неделе терапии (94,7% из обследованных больных), 3/4 из них получали 1, а 1/4 – 2 таблетки Логимакса 1 раз в сутки утром. Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 2.

Всем пациентам в начале исследования проводили общеклиническое обследование, измерение "офисного" АД по Короткову, суточное мониторирование АД (СМАД), трансторакальную эхокардиографию с определением ИММЛЖ. Через 24 нед терапии всем пациентам повторно выполнялось СМАД, измерение ИММЛЖ.

В течение 24 нед мы наблюдали только пациентов, достигших целевых показателей при рутинном измерении АД. При анализе достижения целевых цифр среднесуточного АД, по данным СМАД (<125/80 мм рт. ст.), установлено, что через 24 нед терапии целевые значения АД достигнуты у 50% пациентов.

При обследовании ГМЛЖ обнаружена у 14 пациентов, среди них преобладали женщины моложе 60 лет с АГ III степени. На фоне 24 нед лечения выявлено снижение ИММЛЖ: с 130,9±6,50 до 123,1±6,17 г/м². Толщина задней стенки изначально была в пределах нормальных значений и достоверно не изменилась за 24 нед лечения (9,9±0,49 мм и 9,7±0,60 мм соответственно). Толщина задней стенки изначально была увеличена – 13,2±0,54 мм, и через 24 нед лечения Логимаксом она достоверно снизилась до 12,1±0,42 мм, т.е. на 7,3% (±2,77%).

При этом на фоне 24 нед антигипертензивной терапии Логимаксом отмечено достоверное уменьшение количества пациентов с ГМЛЖ. В группе Логимакса из 14 пациентов с ГМЛЖ через 24 нед ИММЛЖ пришел к нормальным значениям у 6 (42,9%) пациентов, из них 4 (66,7%) мужчины, 2 (33,3%) женщинs, 4 (66,7%) пациентов моложе 60 лет, 2 (33,3%) больных ⩾60 лет, 5 (83%) пациентов с АГ II степени, 1 (17%) больной с АГ III степени. Причем только у 3 (50,0%) из этих пациентов через 24 нед терапии Логимаксом, по данным СМАД, достигнуты целевые значения АД как по систолическому АД (САД), так и по диастолическому АД (ДАД).

ИММЛЖ через 24 нед терапии уменьшился, хотя и не пришел к нормальным значениям у 5 (35,7%) пациентов, из них 3 (60,0%) мужчины, 2 (40,0%) женщины, все 5 (100%) пациентов моложе 60 лет, 1 (20%) больной с АГ II степени и 4 (80%) пациентов с АГ III степени). У 3 (60%) из этих пациентов через 24 нед терапии Логимаксом, по данным СМАД, достигнуты целевые значения как САД, так и ДАД, у 2 (40%) – не достигнуты.

Следует отметить, что на фоне 24-недельной терапии Логимаксом не отмечено достоверных отличий в снижении ИММЛЖ у пациентов, достигших и не достигших целевых значений АД, по данным СМАД. Данное обстоятельство может свидетельствовать о роли негемодинамических эффектов терапии Логимаксом, которые требуют дальнейшего изучения. Учитывая данные доступной литературы, можно заключить, что регресс ММЛЖ на фоне терапии Логимаксом реализуется главным образом за счет антагониста кальция фелодипина, входящего в его состав.

Таким образом, фиксированная комбинация дигидропиридинового антагониста кальция фелодипина и β-блокатора метопролола сукцината (Логимакс) является высокоэффективным антигипертензивным препаратом (95% достижения целевого АД при рутинном измерении и 50% – по данным СМАД у больных АГ II–III степени) и обладает органопротективным эффектом в отношении регресса ГМЛЖ.

Литература

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика, 2007.

2. Levy D, Labib SB, Anderson KM et al. Determinants of sensitivity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy Circulation 1990; 81 (3): 815–820.

3. Schmieder RE, Grube E, Impelmann V, et al. Determinants of myocardial hypertrophy in mild essential hypertension. Impact of dietary salt intake on left ventricular hypertrophy. Zsbr Kardiol 1990; 79: 557–564.

4. Schmieder RE, Veelken R, Gatzka ChD et al. Predictors for hypertensive nephropathy: results of a 6-year follow-up study in essential hypertension. J Hypertens 1995; 13: 357–65.

5. Nalbantgy I, Onder R, Kilciioglu B, Atabau G. Regression of left ventricular hypertrophy with different calcium antagonists in cases with hypertension. Cardiovascular drug and therapy 1991; (Suppl.3): 350.

6. Waeber B, Derty JM, Dahlof B et al. Felodipine-metoprolol combination tablet: a valuable option to initiate antihypertensive therapy? Amer J Hypertens 1999 Sep; 12 (9 Pt 1): 915–20.

Индекс лекарственного препарата

Комбинированный препарат: метопролола сукцинат + фелодипин: ЛОГИМАКС (АстраЗенека)