

Оценка эффективности метопролола замедленного высвобождения у больных артериальной гипертензией с нарушением суточного ритма артериального давления

П.П. Тихонов, Л.А. Соколова

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им И.И. Мечникова. Санкт-Петербург, Россия

Metoprolol retard effectiveness in patients with arterial hypertension and disturbed circadian blood pressure rhythm

P.P. Tikhonov, L.A. Sokolova

I.M. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy. St Petersburg, Russia

Цель. Изучить особенности антигипертензивного эффекта метопролола ретард и его влияние на циркадный ритм артериального давления (АД) в зависимости от типа суточного ритма АД.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 20 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I-II стадий. Больным исходно и через месяц терапии метопрололом замедленного высвобождения в дозе 100 мг/сут. выполнялось суточное мониторирование АД (СМАД). По результатам СМАД пациентов разделили на 2 группы: группа D («dipper») и ND («non-dipper»). Группы были сопоставимы по среднему возрасту, продолжительности ГБ и уровню АД.

Результаты. По окончании исследования нормализация АД достигнута: в подгруппе D – в 45% (n=5), в подгруппе ND – в 78% случаев (n=7). В обеих группах отмечалось снижение среднесуточного, среднесуточного и средненочного АД, «нагрузки давлением» и вариабельности АД. Снижение АД в группе ND было достоверно большим. Отличия достигали степени достоверности для среднесуточного, дневного и ночного систолического АД. Метопролол ретард не оказывал значимого влияния на суточный индекс (СИ) и соотношение различных типов циркадного ритма, однако на фоне терапии отсутствовали варианты «night-peaker» (СИ<0) и «over-dipper» (СИ>20%), реже имели место «non-dipper» и, как следствие, увеличилось количество «dipper». Переносимость терапии метопрололом ретард в дозе 100 мг/сут. была удовлетворительной в обеих группах. Побочные эффекты – сонливость, головная боль, заложенность носа, не потребовали отмены препарата.

Заключение. Метопролол обладает более выраженным антигипертензивным эффектом у пациентов с недостаточным ночным снижением АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, циркадный ритм артериального давления, лечение, метопролол.

Aim. To study metoprolol retard antihypertensive effects and its influence on circadian blood pressure (BP) profile, according to BP circadian rhythm type.

Material and methods. The study included 20 patients with Stage I-II essential arterial hypertension (EAH). At baseline and after one-month metoprolol retard therapy (100 mg/d), 24-hour BP monitoring (BPM) was performed. According to BPM results, all patients were divided into two groups: Group D («dippers»), and Group ND («non-dippers»). Both groups were comparable by mean age, EAH duration, and BP levels.

Results. By the end of the study, BP normalized in 45% (n=5) of Group D participants, and in 78% (n=7) of Group ND subjects. In both groups, mean 24-hour BP, daytime and nighttime BP, BP load, and BP variability decreased. BP decrease in Group ND was significantly greater than in Group D. The difference was statistically significant for mean 24-hour BP, daytime and nighttime systolic BP. Metoprolol retard did not affect circadian index (CI) and proportion of different circadian rhythm types. Nevertheless, during the therapy, «night-peakers» (CI<0) and «over-dippers» (CI>20%) were absent, «non-dippers» were rare, and, as a result, «dippers» number increased. Metoprolol retard (100 mg/d) tolerability was satisfactory in both groups. Adverse effects – sleepiness, headache, nose stuffiness – did not result in medication withdrawal.

Conclusion. Metoprolol had especially high antihypertensive effectiveness in patients with inadequate nighttime BP decrease.

Key words: Arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, circadian blood pressure rhythm, treatment, metoprolol.

В настоящее время доказано, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Эффективная терапия гипертонической болезни (ГБ) представляет значительные сложности, и, несмотря на множество рекомендаций по ведению таких больных, эффективно лечится не больше трети общего числа пациентов с ГБ [2,3]. Такая ситуация связана в т.ч. с тем, что имеющиеся на настоящий момент рекомендации по подбору антигипертензивной терапии основаны главным образом на характере сопутствующей кардиальной и общесоматической патологии [1,2,4-6], а не на особенностях течения ГБ. В реальной клинической практике выбор препарата по-прежнему осуществляется методом проб и ошибок. В настоящее время установлено, что течение АГ во многом зависит от возраста, пола, расы, связано с рационом питания, образом жизни и т.д. В последние годы с помощью метода суточного мониторирования артериального давления (СМАД) установлено, что при недостаточном ночном снижении АД ГБ характеризуется более тяжелым течением и прогнозом [7,8]. Доступные литературные источники о возможностях подбора антигипертензивной терапии на основании величины суточного индекса (СИ) АД противоречивы и касаются в основном тиазидных диуретиков, которые способны восстанавливать естественное ночное снижение АД [9,10]. То же справедливо и для комбинированных препаратов, имеющих в своем составе гидрохлортиазид [11]. Однако, одним из основных патогенетических механизмов феномена недостаточного ночного снижения АД (в англоязычной литературе – non-dipper, ND) считается повышение активности симпатической нервной системы (СНС) как в ночное время, так и в течение суток [12-15]. Поэтому, представляется вполне обоснованным предположение о том, что у больных ГБ non-dipper особенно эффективным может быть назначение препаратов, обладающих блокирующим влиянием на активность СНС. Особое значение приобретает возможность блокировать утреннюю гиперсимпатикотонию, т.к. именно в это

время суток развивается большая часть острых ССО у больных ГБ. С этой целью в клинической практике все шире применяются лекарственные средства с улучшенными фармакокинетическими свойствами, так называемые ретардные формы, обеспечивающие пролонгированный, не менее суток, антигипертензивный эффект.

Было выполнено исследование, целью которого стало сравнительное изучение эффективности и переносимости терапии β -адреноблокатором (БАБ) – метопролола тартратом замедленного высвобождения (Эгилор[®] ретард, Эгис АО, Венгрия), у пациентов с различными типами суточного профиля (СП) АД – dipper (D) и non-dipper (ND).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 20 больных ГБ I-II стадий по классификации ВОЗ 1993 [16], мужчин – 8, женщин – 12; средний возраст $54,1 \pm 10,3$ лет, без значимой сопутствующей патологии, способной повлиять на эффективность антигипертензивной терапии, а также без противопоказаний к терапии БАБ. Из этой группы АГ I степени диагностирована у 5 пациентов, II степени – у 15. Симптоматический характер АГ исключался до момента включения в исследование в соответствии с Рекомендациями ВНОК 2001 [6].

СМАД проводилось с помощью аппарата AND TM-2421, Япония. Процедура мониторирования началась в промежуток времени между 09:00 и 11:00 и продолжалась не < 24 часов. С 08:00 до 23:00 АД измеряли с 30-минутными интервалами, с 23:00 до 08:00 – с 60-минутными. При определении величины СИ АД использовались индивидуальные временные рамки «день-ночь». При расчете показателей нагрузки давлением за верхнюю границу нормы в дневное время принимали 140/90 мм рт.ст., в ночное время – 120/80 мм рт.ст. Измерения производились по методу Короткова с дополнением по осциллометрическому методу.

Вариабельность (Var) АД оценивали как стандартное отклонение от среднего.

СМАД повторяли дважды: первый раз на «чистом фоне» – спустя не < 7 дней после отмены всех кардиологических препаратов, второй раз – через месяц после начала лечения метопролола тартратом замедленного высвобождения в дозе 100 мг/сут. Препарат назначался один раз в сутки (08:00) в виде монотерапии.

Эффективность терапии оценивали также по величине клинического («офисного») АД, которое измеряли в соответствии с современными рекомендациями [1,2,6]. Одновременно отслеживалась переносимость терапии.

В зависимости от результатов СМАД пациенты были разделены на 2 группы: группа D (n=11) – с ночным-

снижением АД > 10% по величине среднего АД (срАД) и группа ND (n=9) – с недостаточным ночным снижением АД < 10%.

Антигипертензивную эффективность терапии оценивали по нормализации клинического АД и среднесуточных показателей СМАД. Влияние препарата на СПАД анализировали по величине СИ срАД.

Статистический анализ включал t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 ; нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова; математические расчеты осуществляли с помощью статистического пакета SPSS 10.0.7. (SPSS Inc., США, 2000) и Excel for Windows (Microsoft, США, 1998).

Результаты

Клинические характеристики обследованных групп представлены в таблице 1. Группы были сопоставимы по среднему возрасту, продолжительности ГБ и уровню АД. Средний возраст в группе D составил 49,3±6,2 лет, в группе ND – 55,9±9,1. У больных группы D АГ была впервые выявлена в среднем 6,8±4,9 лет назад, группы ND – 10,0±6,0. О степени АГ судили по результатам клинического измерения и СМАД; группы были сравнимы по таким показателям как клиническое срАД, индекс измерений, индекс времени (ИВ) и индекс площади (ИП), по среднесуточным цифрам АД, а также по показателям Вар АД (таблица 2).

Таблица 1

Параметр	Клиническая характеристика обследованных групп (M±σ)	
	Группа больных	
	D (n=11)	ND (n=9)
Средний возраст, лет	55,9±9,1	49,3±6,2
Пол М/Ж	4/7	4/5
Продолжительность ГБ, лет	6,8±4,9	10,0±6,0
Клиническое АД, мм рт.ст.	147,8±8,1 / 87,0±6,8	152,4±16,2 / 91,2±4,7

Примечание: при сравнении групп D и ND все различия недостоверны, p > 0,5 во всех случаях.

Через месяц после начала монотерапии метопрололом замедленного высвобождения нормализация клинического АД на фоне терапии достигнута в 60% случаев, в подгруппе D – в 45% (n=5), в подгруппе ND – в 78% (n=7). В обеих группах отмечалось снижение таких показателей, как среднесуточные, среднедневные и средненочные уровни АД, «нагрузка давлением» и Вар АД. Исходное среднесуточное АД в обеих группах соответствовало АГ I-II степеням – группа D: 145,2 ± 11,8/86,4

± 6,8 мм рт.ст., группа ND: 156,6 ± 10,7/92,6 ± 7,4 мм рт.ст.; на фоне терапии отмечалась их нормализация – группа D: 127,6 ± 16,4/72,3 ± 7,2 мм рт.ст. (p<0,005), группа ND: 126,7 ± 15,0/74,7 ± 4,6 мм рт.ст. (p<0,005). Вар АД в ночное время достоверно снижалась на фоне терапии в обеих группах. В группе D в дневное время уменьшалась Вар как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД) – до лечения: 17,7 ± 2,8/17,5 ± 4,6 мм рт.ст., на фоне терапии: 10,4 ± 1,3/5,7 ± 0,9 мм рт.ст. (p<0,005), в то же время у пациентов группы ND снижение Вар ДАД в дневное время отсутствовало – до лечения: 15,1 ± 5,6/10,6 ± 4,8 мм рт.ст., на фоне терапии: 8,9 ± 1,2/6,0 ± 0,9 мм рт.ст.

Наблюдалось достоверное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС): в группе D – с 69,7 ± 8,1 до 61,7 ± 4,1 уд/мин (p<0,01); в группе ND – с 67,6 ± 5,9 до 62,6 ± 3,6 уд/мин (p<0,01).

При отсутствии различий по средним уровням АД на фоне терапии степень снижения АД в группе ND была достоверно большей. Отличия достигали степени достоверности для среднесуточного, дневного и ночного САД (рисунок 1).

Следует отметить, что коэффициент остаточного действия препарата для САД составлял 75,4%.

На фоне исходно большей скорости утреннего подъема (СУП) АД в группе ND (14,9 ± 1,0 мм рт.ст./час) происходило большее ее снижение по сравнению с группой D, где исходно СУП АД составляла 8,7 ± 1,9 мм рт.ст. (p<0,05), в результате чего достоверность различий по этому показателю между ND и D утрачивалась – 7,2 ± 0,4 и 6,1 ± 0,8 мм рт.ст./час соответственно.

Метопролол ретард не оказывал значимого влияния на величину СИ (таблица 2) и соотношение различных типов циркадного ритма ($\chi^2=4,74$, p>0,1) (таблица 3), однако на фоне терапии отсутствовали такие варианты как night-peaker (NP) – СИ<0 и over-dipper (OD) – СИ>20%, реже наблюдался вариант ND и, следовательно, увеличивалось число D.

Переносимость терапии метопрололом-ретард в дозе 100 мг/сут. была удовлетворительной в обеих группах. Отмечались следующие побочные эффекты: брадикардия, сонливость, головная боль, заложенность носа; их частота и степень выраженности представлены в таблице 4. Отмена терапии не потребовалась ни в одном из случаев.

Таблица 2

Результаты СМАД у больных АГ исходно и на фоне терапии метопрололом ретард (M±σ)

Показатель	Группа больных		
	D (n=11)	ND (n=9)	
срАД, мм рт.ст.			
сутки	до лечения	145,2±11,8/86,4±6,8	156,6±10,7/92,6±7,4
	на фоне терапии	127,6†±16,4/72,3††±7,2	126,7†±15,0/74,7†±4,6
день	до лечения	150,3±17,8/89,0±8,3	157,3±11,2/93,0±8,8
	на фоне терапии	131,0†±14,2/74,4†±6,2	131,0†±11,7/77,0†±6,9
ночь	до лечения	128,3±11,7/77,1±4,0	154,1**±8,6/91,1**±5,4
	на фоне терапии	116,1†±7,1/65,2††±6,2	121,3†±8,3/76,0†† *±5,4
Степень снижения САД на фоне терапии, %			
сутки	10,4±2,1	16,0**±3,6	
день	12,6±1,8	15,5**±2,1	
ночь	9,3±1,1	14,4**±1,4	
Ночное снижение АД			
СИ срАД, %	до лечения	14,0±3,1	2,1**±1,9
	на фоне терапии	11,9±4,1	4,1**±0,9
Средняя ЧСС, уд/мин			
день	до лечения	72,5±10,0	70,2±9,9
	на фоне терапии	63,9†±9,5	65,0†±6,0
ночь	до лечения	60,5±8,7	65,0±7,9
	на фоне терапии	54,4††±4,1	54,9†±3,8
Вар АД, мм рт.ст.			
день	до лечения	17,7±2,8/17,5±4,6	15,1±5,6/10,6±4,8
	на фоне терапии	10,4††±1,3/5,7††±0,9	8,9†±1,2/6,0±0,9
ночь	до лечения	17,0±4,7/16,5±2,2	10,2±2,7/14,3±4,2
	на фоне терапии	10,5††±1,5/4,8††±1,1	6,1†±2,1/5,4†±1,0
Показатели нагрузки давлением			
Индекс измерений, %	до лечения	64,1±8,6	87,2±15,1
	на фоне терапии	16,5††±2,3	18,3††±4,1
ИВ, %	до лечения	53,2±7,1	85,2±8,4
	на фоне терапии	15,3††±3,0	17,3††±1,1
ИП, мм·час	до лечения	164,7±18,6	384,5±12,4
	на фоне терапии	25,4††±1,4	45,9††±1,4
УПАД			
Величина, мм рт.ст.	до лечения	34,4±5,9	22,3±4,1
	на фоне терапии	26,1±6,0	20,4±7,1
Скорость, мм рт.ст/час	до лечения	8,7±1,9	14,9* ±1,0
	на фоне терапии	6,1±0,8	7,2±0,4

Примечание: при сравнении групп D и ND – * = p<0,05, ** = p<0,005; при сравнении показателей до и после лечения – † = p<0,01; †† = p<0,005.

Обсуждение

Повышенная активность СНС является одним из главных патогенетических механизмов АГ, приводящих не только к повышению АД, но и поражению органов-мишеней, развитию и прогрессированию атеросклероза, ССО – составным элементам сердечно-сосудистого континуума [17, 18]. Именно поэтому большинство классов современных антигипертензивных препаратов оказывают прямое

или опосредованное влияние на активность СНС.

В настоящем исследовании проанализированы эффективность и переносимость терапии метопрололом ретард в дозе 100 мг/сут. у пациентов D и ND. Улучшенные фармакокинетические свойства метопролола ретард позволяли рассчитывать на возможность контроля АД в течение всех суток, в т.ч. в ночное время у пациентов ND. Полученные результаты

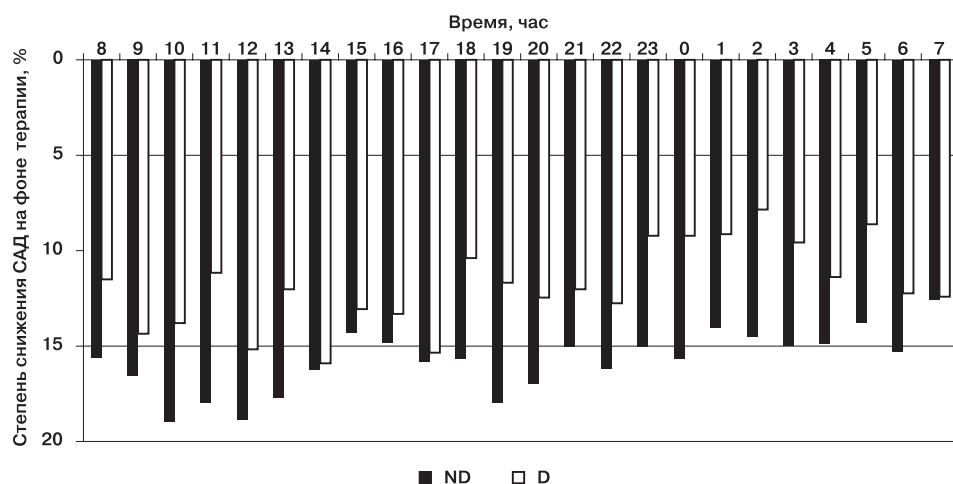


Рис. 1 Степень снижения САД в течение суток у больных ГБ с различными типами СП АД фоне терапии метопрололом ретард

свидетельствуют о сравнительно большей антигипертензивной эффективности метопролола у этой категории пациентов и равномерном распределении эффекта препарата в течение суток, что подтверждается значением коэффициента остаточного действия – 75,4%.

По данным литературы пациенты ND характеризуются повышенным риском развития инфаркта миокарда и инсульта [19-24], что определяет особую важность эффективной коррекции всех ФР ССО, основным из которых в настоящий момент считается величина АД. В исследовании отмечена тенденция к большей эффективности метопролола ретард у пациентов ND в отношении нормализации клинического («офисного») АД – 78% vs 45% в группе D. Отмечалась достоверно большая степень снижения САД на протяжении всех суток, что можно считать дополнительным доводом в пользу назначения метопролола ретард больным ND.

Метопролол ретард способствовал снижению Вар АД, что, с учетом неблагоприятной прогностической значимости повышенной кратковременной Вар АД [25,26], также можно рассматривать как положительное свойство препарата. В клинических исследованиях верхний предел нормальной Вар САД в дневное и ночное время установлен на уровне 15,0-15,5 мм рт.ст. [7,27]; метопролол ретард нормализовал исходно повышенную Вар САД у пациентов обеих групп.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности и удовлетворительной переносимости метопролола ретард в однократной дозе 100 мг/сут. в качестве препарата для монотерапии ГБ I-II стадии (АГ I-II степеней). При этом препарат обладает более выраженным антигипертензивным эффектом у пациентов ND на протяжении всех суток.

Таблица 3

Соотношение различных типов циркадного ритма АД исходно и на фоне терапии метопрололом ретард

	OD	D	ND	NP
до лечения	1	10	7	2
на фоне терапии	0	14	6	0

Таблица 4

Частота и степень выраженности побочных эффектов, наблюдавшихся на фоне терапии метопрололом ретард

	Частота, % (распределение по группам D и ND)	Выраженность, балл
Брадикардия	10 (n=2: 2D)	++
Заложенность носа	5 (n=1: 1ND)	+
Головная боль	5 (n=1: 1ND)	++
Сонливость	10 (n=2: 1D, 1ND)	++

Выводы

- Метопролол замедленного высвобождения (Эгилок® ретард) является эффективным средством лечения ГБ I-II стадий. В однократной дозе 100 мг/сут. монотерапия препаратом обеспечивает достижение целевого уровня АД у 60% пациентов с АГ I-II степеней.
- Антигипертензивный эффект метопролола ретард равномерно распределен в течение суток, коэффициент остаточного действия (through-to-peak ratio) составляет 75,4%.
- Применение метопролола замедленного высвобождения может оказаться предпочтительным у пациентов ND, т.к. в этой группе препарат обладает более выраженным антигипертензивным эффектом.
- Терапия метопрололом ретард отличается хорошей переносимостью. Из побочных эффектов наиболее распространены брадикардия, сонливость, головная боль, заложенность носа, которые встречались нечасто, а степень их выраженности не требовала отмены препарата.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
2. Мазур Н.А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией. Москва «Медпрактика-М» 2003.
3. Crawford MH. Current diagnosis and treatment in cardiology. McGraw-Hill 2003.
4. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997.
5. Рекомендации по лечению гипертензии ВОЗ и Международного Общества Артериальной Гипертензии. *Клин фармакол тер* 1999; 3: 18-22.
6. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Артер гиперт* 2001; 7(прил. 1): 1-16.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999.
8. O'Brien ET, Coats A, Owens P, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; 320: 1128-34.
9. Uzu T, Kimura G. Diuretics and circadian rhythm of blood pressure. *J Clin Hypertens* 2000; 2(4): 273-8.
10. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100(15): 1635-8.
11. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В. и др. Влияние длительной терапии комбинацией лозартана и гидрохлортиазида на суточный профиль артериального давления и гипертрофию левого желудочка у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. *Кардиология* 2003; 10: 60-4.
12. Frisina N, Pedulla M, Mento G, et al. Frequency domain of heart rate and blood pressure variability in essential hypertensive patients during sleep: differences between dippers and non-dippers. *Blood Press Monit* 1996; 1(5): 425-31.
13. Hojo Y, Noma S, Ohki T, et al. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 665-71.
14. Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K, et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension* 2002; 39(1): 168-72.
15. Тихонов П.П., Соколова Л.А. Взаимосвязь нарушения суточного ритма артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией по данным бифункционального мониторинга. Проблемы укрепления здоровья и профилактики заболеваний. Материалы научно-практической конференции. Санкт-Петербург 2004; 288-9.
16. 1993 guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *Bull World Health Organ* 1993; 71(5): 503-17.
17. Mathias CJ. Role of sympathetic efferent nerves in blood pressure regulation and in hypertension. *Hypertension* 1991; 18: 22-30.
18. Folkow B. Autonomic nervous system in hypertension. Oxford 1994.
19. Shimada K, Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Press Monit* 1997; 2(6): 333-8.
20. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, et al. Extent of cerebral white matter lesions is related to changes of circadian blood pressure rhythmicity. *Arch Neurol* 2000; 57(9): 1302-7.
21. Kukla C, Sander D, Schwarze J, et al. Changes of circadian blood pressure patterns are associated with the occurrence of lacunar infarction. *Arch Neurol* 1998; 55(5): 683-8.
22. Galindo C, Soler A, Sanchez-Amat M, et al. To be a non-dipper: a higher cardiovascular risk? *AJH* 2004; 17(5 Pt 2): 205A.
23. Bauduceau B, Mayaudon H, Dupuy O, et al. The impact of dipper and non-dipper characteristics in the fluctuation of arterial blood pressure. A study of a population of 484 diabetic patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93(8): 969-73.
24. Alcantra P, Moreira C, Alcantra C, et al. Abnormal nocturnal blood pressure pattern and prevalence of stroke. *AJH* 2004; 17(5 Pt 2): 35A.
25. Cymerys M, Miczke A, Bryl W, et al. Circadian rhythm and variability of blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 108(1): 625-31.
26. Meredith PA, Perloff D, Mancia G, et al. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. *Blood Press* 1995; 4: 5-11.
27. Fratolla A, Parati G, Cuspidi C. Prognostic Value of 24-hour Blood Pressure Variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133-7.

Поступила 03/03-2006