

Эффективность и безопасность Эгилока ретард при лечении артериальной гипертензии у пожилых людей

Т.В. Тюрин^{1,2}, А.В. Гротова¹, Л.Г. Крылова¹, И.М. Бухенский¹

Ленинградский областной кардиологический диспансер (¹)

ФГЦСКИЭ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург (²)

Резюме

Изучена эффективность и безопасность эгилока ретард при лечении артериальной гипертензии у пожилых людей в сравнении с применением метопролола тартрата в стандартной форме. Определены антигипертензивная, антиангинальная эффективность препаратов, их влияние на симптоматику сердечной недостаточности и дисциркуляторной энцефалопатии, ортостатической неустойчивости, приверженность лечению.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, метопролол-ретард, метопролола тартрат в стандартной форме, суточный профиль АД, ортостатическая неустойчивость, качество жизни.

Efficacy and safety of metoprolol-retard in elderly hypertensives

Tyurina T.V., Grotova A.V., Krilova L.G., Bukhenski .IM.

Leningrad Region cardiology outpatient clinic.

Resume

Efficacy and tolerability of metoprolol-retard was studied in elderly hypertensive patients compared to standard metoprolol tartrat. The antihypertensive effect, antianginal effect and changes of symptoms of heart failure were studied as well as patients compliance and orthostatic intolerance.

Key words: Hypertension, elderly, metoprolol retard, metoprolol tartrat.

Статья поступила в редакцию: 18.06.08. и принята к печати: 24.06.08.

Введение

Необходимость лечения АГ у лиц пожилого и старческого возраста сегодня уже не подлежит сомнению. Многоцентровые исследования Syst-Eur, SHEP, STOP-Hypertension, Фремингемское, HYVET и др. убедительно показали, необходимость лечения артериальной гипертензии у пожилых.

Хотя β -адреноблокаторы применяются в клинической практике для лечения артериальной гипертензии (АГ) уже почти 40 лет, и в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях доказана их высокая антигипертензивная эффективность, использование β -адреноблокаторов в отдельных группах больных с АГ несколько ограничено [1], прежде всего, в группах больных с хронической обструктивной болезнью легких, заболеваниями периферических артерий, больных пожилого возраста и др.

Препараты этого класса нередко позиционируются как средства для лечения АГ у молодых людей с гиперкинетическим типом кровообращения, противопоставляясь АГ у пожилых (у которых они могут быть менее эффективными из-за снижения количества β -адренорецепторов и активности симпатической нервной системы, и небезопасными из-за наличия сопутствующих заболеваний). В то же время нет убедительных доказательств меньшей антигипертензивной эффективности β -адреноблокаторов у пожилых людей.

Известно, что значительная часть нежелательных эффектов β -адреноблокаторов и противопоказаний к их применению связана с их влиянием на β_2 -адренорецепторы. Использование высокоселективных β -блокаторов (имеющих большее сродство к β_1 -адренорецепторам сер-

дца, чем к β_2 -адренорецепторам) значительно уменьшает риск развития таких нежелательных эффектов. Кроме того, для назначения β -адреноблокаторов у пациентов с АГ, особенно пожилых, могут иметься дополнительные основания — ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность (СН).

Цель исследования. Определить эффективность и безопасность ретардированного метопролола (Эгилок-ретард, «Эгис» ОАО) при лечении пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ в рамках открытого рандомизированного перекрестного исследования в сравнении с традиционной лекарственной формой метопролола тартрат.

Дизайн и методы исследования. Критериями включения в исследование являлась изолированная систолическая АГ (ИСАГ) при неэффективном лечении у пациентов старше 65 лет. Каждый пациент был информирован об особенностях исследования и давал на него согласие.

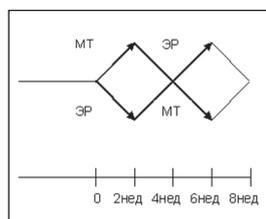
Больные не включались в исследование в следующих случаях: при симптоматической АГ, прогрессирующей СН, клапанных пороках сердца, нестабильной стенокардии, инфарктах миокарда, инсультах или транзиторных ишемических атаках в течение 6 месяцев, предшествовавших исследованию, тяжелых нарушениях ритма и проводимости (в т.ч. фибрилляцией предсердий), непереносимости β -адреноблокаторов в прошлом. Перед включением в исследование всем пациентам выполнялась электрокардиография.

В результате отбора в исследование вошли 24 пациента — 16 женщин и 8 мужчин в возрасте от 65 до 75 лет (17 пациентов в возрасте от 65 до 70 лет, 7 пациентов в

возрасте от 71 до 75 лет). На момент включения в исследование все они получали антигипертензивную терапию (диуретики и/или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в течение последнего месяца в постоянных дозировках), на фоне которой не произошло нормализации АД (снижения его до 140 и/или 90 мм рт.ст.).

Дизайн исследования предполагал определение у пациентов факторов риска, параметров гемодинамики — уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) при каждом офисном измерении (перед началом терапии и спустя 2 и 4 недели от начала терапии каждым из препаратов), при суточном мониторинровании АД прибором ТМ-2421 (A&D, Япония) (перед началом лечения и через 4 недели терапии лечения каждым из исследуемых препаратов). В рамках суточного мониторинрования АД проводилась оценка наличия транзиторных гипотензивных состояний — при пробе с активным ортостазом и приеме пищи. Перед началом исследования и спустя 4 недели от начала терапии каждым из препаратов осуществлялось суточное мониторинрование ЭКГ прибором «Кардиотехника 4000» (Инкарт). Перед началом исследования и спустя 4 недели от начала терапии каждым из препаратов использовались специальные анкеты систематизированной оценки выраженности в динамике стенокардии, сердечной недостаточности, дисциркуляторной энцефалопатии (опросник Sandoz) [2]. Повторно проводились тесты с 6-минутной ходьбой, оценивалась динамика качества жизни больного (SF-36).

Рис. 1. Перекрёстная схема лечения в графическом изображении



Осуществлялась рандомизация пациентов в 2 группы (рис. 1: 1 группа — прием стандартной лекарственной формы метопролола тартрата (МТ), 2 группа — лекарственной формы эгилок-ретард (ЭР)). Пациенты первой группы в течение 4-х недель должны были (в дополнение к исходной терапии) принимать стандартную форму метопролола тартрата, начиная с дозы 25 мг 2 раза в день, пациенты второй группы (в дополнение к исходной терапии) в течение такого же периода должны были принимать эгилок-ретард, начиная с дозы 50 мг 1 раз в день. Спустя 2 недели приема каждого из исследуемых препаратов контролировалось отсутствие побочных явлений, регистрировалась ЭКГ. В соответствии с результатами офисного АД и данными ЭКГ доза принимаемого препарата корректировалась (уменьшалась, оставалась прежней или увеличивалась). Спустя 4 недели исходной терапии пациентам каждой группы терапия перекрестно менялась. При каждом посещении определялась и приверженность пациентов лечению (при сопоставлении количества реально принятого количества таблеток и количества, которое необходимо было принять).

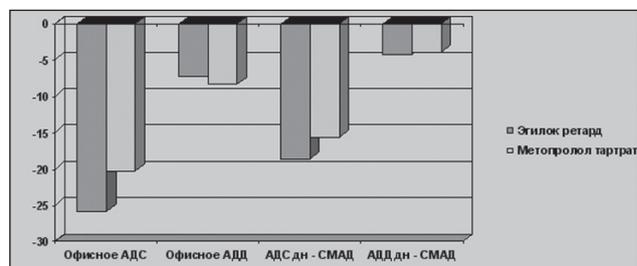
Результаты исследования и их обсуждение

Длительность артериальной гипертензии составляла у пациентов от 8 до 40 лет (18.1 ± 8.8 лет). Среди факторов риска АГ, осложнений, ассоциированных с ней заболеваний, отмечены: курение — у 15 пациентов (62.5%), гиперхолестеринемия — у 19 (79.2%), отягощенная по АГ наследственность — у 22 (91.6%), ожирение — у 9 (37.5%), нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет — у 11 (45.8%), малоподвижный образ жизни — у 17 (70.8%), гипертрофия левого желудочка — у 20 (83.3%), протеинурия — у 9 (37.5%), гипертоническая ангиопатия сосудов сетчатки — у 23 (95.8%), стенокардия — у 19 (79.2%), инсульты в анамнезе — у 5 (20.8%), транзиторные ишемические атаки в анамнезе — у 7 (29.2%).

Перед терапией Эгилоком ретард и стандартной лекарственной формой метопролола тартрата параметры гемодинамики у обследованных больных достоверно не различались, как по данным офисных измерений, так и по результатам СМАД.

К концу 4-х недельного периода для нормализации уровня АД 20 пациентов в дополнение к исходной терапии принимали одинаковые дозы эгилока ретард и стандартной лекарственной формы метопролола тартрата: 17 — в том и другом случае по 50 мг в сутки, 2 — по 75 мг в сутки, 1 — по 100 мг в сутки. 4 других пациента в дополнение к исходной терапии принимали 75 мг метопролола тартрата в стандартной лекарственной форме, в то время как при использовании эгилока ретард дозировка составляла у них 50 мг.

Рис. 2. Динамика изменений АДС и АДД в дневные часы фоне терапии эгилоком ретард и метопрололом тартрат в стандартной форме



Гипотензивный эффект препаратов определялся на основании данных офисного измерения и суточного мониторинрования АД (рис. 2). По результатам офисных измерений отмечено существенное снижение систолического (АДС) как при приеме Эгилока ретард, так и стандартной лекарственной формы метопролола тартрата (соответственно, на 25.8 ± 6.4 и 20.3 ± 7.9 мм рт.ст., $p < 0.05$). Снижение диастолического АД (АДД) было не столь существенным, и составляло, соответственно, 7.2 ± 5.3 и 8.4 ± 4.7 мм рт.ст.

Данные суточного мониторинрования АД также свидетельствовали о гипотензивной эффективности изучаемых препаратов. Так среднедневное АДС снизилось при приеме Эгилока ретард на 18.7 ± 9.3 , а при приеме стандартной лекарственной формы метопролола тартрата — на 15.7 ± 8.5 мм рт.ст. ($p < 0.05$). Среднедневное АДД снизилось, соответственно на 4.2 ± 2.9 и 3.9 ± 2.8 мм рт.ст.

На фоне лечения Эгилоком ретард у 9 из 11 пациентов с недостаточным снижением АДС в ночные часы отме-

чена нормализация его суточного профиля («dippers»¹), у 4 пациентов с избыточным снижением АДС ночью его суточный профиль не изменился, но степень снижения давления несколько уменьшилась (с 25.2% до 22.9%). У 2 из 5 пациентов с повышенным АДС ночью («night-peakers»²) (произошло некоторое улучшение суточного профиля АДС (трансформация в «non-dippers»³), у 3-х степень повышения АДС уменьшилась. У 4-х пациентов с исходно нормальным суточным профилем АДС он не изменился.

На фоне лечения метопрололом тартратом в стандартной лекарственной форме из 11 пациентов с недостаточным снижением АДС в ночные часы лишь у 7 была отмечена нормализация его суточного профиля, у 4 пациентов с избыточным снижением АДС ночью степень его снижения также несколько уменьшилась. Из 5 пациентов с повышенным АДС ночью («night-peakers») у 2-х также произошла трансформация в «non-dippers», а у 3-х уменьшилась степень повышения АДС. Эти данные согласуются с полученными ранее [3].

Как на фоне приема Эгилока ретард, так метопролола тартрата в стандартной лекарственной форме существенно уменьшилась вариабельность АДС днем и ночью ($p < 0.05$), изменения вариабельности АДД в указанные интервалы были незначительными.

Исходно у 10 пациентов из 24 (41.6%) имелись клинические проявления ортостатической неустойчивости, причем у 8 из них при СМАД была определена ортостатическая гипотензия (снижение АДС в течение 3-х минут активного ортостаза на 22–28 мм рт.ст) (33.3%). Еще у 3-х пациентов была выявлена асимптомная ортостатическая гипотензия (снижение АДС в течение 3-х минут активного ортостаза более чем на 20 мм рт.ст). Таким образом, ортостатическая гипотензия исходно была определена у 11 пациентов (45.8%), постприанальная гипотензия по данным СМАД — у 5 (20.8%).

У 10 пациентов на фоне приема эгилока ретард степень снижения АДС и АДД в ответ на ортостаз и прием пищи недостоверно уменьшилась, как и клиническая симптоматика ортостатической неустойчивости. Дозу эгилока ретард при титровании пришлось уменьшить с 75 до 50 мг из-за усугубления проявлений транзиторной гипотензии лишь у одного пациента.

У всех 19 пациентов со стенокардией на фоне приема эгилока ретард и метопролола тартрата в стандартной лекарственной форме число приступов стенокардии и уменьшение потребности в сублингвальной форме нитроглицерина снизилось более чем в 2 раза, было также отмечено снижение количества эпизодов и длительности безболевого ишемии миокарда при суточном мониторинге ЭКГ ($p < 0.01$), как и в ряде других исследований [4]. При сравнении эффективности по этим параметрам двух форм метопролола тартрат достоверной разницы не выявлено.

На фоне применения метопролола тартрата как в 1-ой так и во 2-ой группах отмечено уменьшение клинических проявлений сердечной недостаточности, увеличение толерантности к физической нагрузке по результатам теста

с 6-минутной ходьбой (увеличение дистанции ходьбы за 6 мин от $261 \pm 75 / 257 \pm 81$ до $291 \pm 86 / 298 \pm 89$, для обеих групп $p_u < 0.0001$). При сравнении эффективности препаратов достоверных различий не выявлено.

При анализе динамики проявлений дисциркуляторной энцефалопатии как у пациентов, принимавших Эгилок ретард так и метопролол тартрат в стандартной лекарственной форме, в целом уменьшились головные боли, головокружения, шум в ушах, шаткость и другие симптомы. Выраженность признаков дисциркуляторной энцефалопатии 1 степени снизилась, по сравнению с исходным уровнем, и в одной и в другой группе в среднем с 1.5 ± 0.5 баллов до 1.3 ± 0.5 ($p < 0.01$) (при отсутствии различий между группами).

Определена безопасность приема исследуемых препаратов. Хотя на фоне приема Эгилока ретард у одного пациента временно отмечалось повышенная утомляемость, а на фоне приема стандартной лекарственной формы метопролола тартрата два пациента указывали на появление транзиторного головокружения, эти явления через несколько дней прошли, и случаев отмены препаратов из-за нежелательных явлений не было.

Изучение влияния препаратов на качество жизни выявило, что как при лечении Эгилоком ретард так и метопрололом тартратом в стандартной лекарственной форме наблюдалось значительное улучшение качества жизни пациентов практически по всем шкалам, о чем свидетельствовало уменьшение выраженности ишемических синдромов и их суммарного балла (исходно — $53 \pm 32 / 52 \pm 35$, после лечения — $39 \pm 28 / 38 \pm 29$, $p < 0.001$) при отсутствии достоверных различий между группами.

При определении приверженности пациентов лечению (определению отношения количества реально принятых таблеток к количеству таблеток, которое необходимо было принять), установлено, что при использовании эгилока ретард этот показатель практически у всех пациентов составлял более 90%.

Заключение

В последние годы целесообразность применения β -адреноблокаторов в качестве препаратов первой линии в лечении артериальной гипертонии подвергалась сомнению [5]. Однако метопролол — липофильный кардиоселективный β -адреноблокатор, обладает доказанной эффективностью в профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти у больных артериальной гипертонией, инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью [6–11]. В настоящее время появилась пролонгированная форма метопролола тартрата — Эгилок ретард, который назначают один раз в сутки. Его антигипертензивный эффект достигает максимума через 3–4 часа после приема и сохраняется 24 часа.

В проведенном исследовании продемонстрирована большая антигипертензивная эффективность Эгилока ретард, по сравнению с метопрололом тартратом в стандартной лекарственной форме (при использовании в сопоставимых дозировках), как по данным офисных измерений, так и по результатам суточного мониторинга АД. Отмечено благоприятное влияние двух изучаемых препаратов на суточный профиль АД, в большей степени свойственное эгилоку ретард. Эгилок

¹ Dippers — нормальное снижение АД ночью (на 10–20%)

² Night-peakers — повышение АД ночью

³ Non-dippers — недостаточное снижение АД ночью (на 0–10%)

ретард показал себя более нейтральным по отношению к проявлениям ортостатической неустойчивости.

Отмечена высокая антиангинальная эффективность обеих форм метопролола тартрата, их способность увеличивать толерантность к нагрузкам, уменьшая клинические проявления сердечной недостаточности, дисциркуляторной энцефалопатии, а также существенное улучшение качества жизни [12,13,14,15].

Применение пролонгированной формы метопролола тартрата — эгилока ретард, которую можно назначать один раз в сутки, существенно увеличивает приверженность пациентов лечению.

Метопролол может успешно применяться при лечении АГ у пожилых людей в качестве дополнения к диуретикам, ИАПФ. Использование в начале лечения небольших дозировок, титрование доз (с учетом характера гемодинамических реакций АД в ортостазе) позволит увеличить эффективность и безопасность терапии АГ у пожилых.

Литература

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007, 25: 1105–1187.
2. Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A. et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *JACC.* 1995;25:333–341.
3. Соколова Л.А., Тихонов П.П. Оценка эффективности метопролола замедленного высвобождения у больных артериальной гипертензией с нарушением суточного ритма артериального давления. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006. 4:22–27.
4. Кулешова Э.В., Лоховинина Н.Л., Цай Н.В. Антиангинальная и антиишемическая активность Эгилока у больных стенокардией напряжения. *Клин. фармакол. Тер.* 2001. 1:85–87.
5. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet.* 2004;364:1684–1689.
6. Hjalmarson A., Herlitz J., Holmberg S. et al. The Goteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1983; 67 (6 Pt. 2):I26–I32.
7. Olsson G., Wilkstrand J., Warnold I. et al. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur. Heart J.* 1992,13: 28–32.
8. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318:1730–1737.
9. Janosi A., Ghali J., Herlitz J. et al. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am. Heart J.* 2003; 146:721–728.
10. Collins R., Peto R., Mc Mahon S. et al. Antihypertensive therapy: effects on stroke and coronary heart disease. In: *Textbook of hypertension.* Ed. I.D. Swales. — Oxford:Blackwell Scientific: 1994. 1156–1164.
11. Мартынов А.И. Метопролол: результаты контролируемых клинических исследований. *Клин. фармакол. тер.* 2004;13: 48–53.
12. Смоленская О.Г., Жданова И.В., Семятникова Н.М., Силкина Н.Н. Эгилок в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с нормальным и повышенным уровнем АД. *Росс. кардиол. Журнал.* 2002. 4:48–52.
13. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Кучумов В.С. /Контроль частоты сердечных сокращений и коррекция психоэмоционального статуса больных с пер систирующей фибрилляцией предсердий: влияние на качество жизни *Вестн. аритмол.* 2003,31:15–19.
14. Мордовин В.Ф., Афанасьева Н.Л. Гипотензивная эффективность и церебропротективное влияние бета-блокатора метопролола. *Росс. кардиол. Журнал.* 2005. 1: 60–64.
15. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В. и др. Антигипертензивная эффективность метопролола ретарда у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «ProlongER»). *Российский кардиологический журнал.* 2006;58: 67–72.