

ГИПОТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ БЕТА-БЛОКАТОРА МЕТОПРОЛОЛА

Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Ефимова Н.Ю., Семке Г.В., Ефимова И.Ю.
НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск

Резюме

Целью данного исследования явилось изучение гипотензивного действия и церебропротективной активности метопролола у больных гипертонической болезнью. Всем пациентам исходно и повторно через 6 недель терапии проводились суточное мониторирование АД, перфузионная сцинтиграфия мозга и оценка когнитивной функции. Спустя 6 недель терапии, по данным СМАД, отмечалось достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД. Терапия метопрололом достоверно сопровождалась достоверным улучшением мозгового кровотока в теменной, лобной и височной областях. Отмечалось достоверное улучшение показателей когнитивной функции: улучшились память, внимание, мышление. Полученные данные свидетельствуют, что метопролол оптимально снижает АД и обладает церебропротективной эффективностью.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метопролол, когнитивная функция.

Церебральный инсульт является третьей по значимости причиной смерти и одной из самых частых причин госпитализации и длительной инвалидизации в промышленно развитых странах мира [10]. Россия занимает второе место в мире по смертности от церебрального инсульта, которая в 3-8 раз выше, чем, к примеру, в США, Франции и Швейцарии [9]. По сводным данным 17 рандомизированных исследований, длительная антигипертензивная терапия позволяет снизить риск развития первого инсульта примерно на 40%. Лучше всего изучена профилактическая эффективность тиазидных диуретиков и бета-адреноблокаторов, которые, в основном, использовались в рандомизированных контролируемых исследованиях у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста. По сводным данным, диуретики и бета-адреноблокаторы снижают риск развития церебрального инсульта на 30-50% [8]. Это объясняется тем, что бета-адреноблокаторы селективно подавляют активность симпатической нервной системы и способны устранить факторы, которые повышают сосудистый риск у больных артериальной гипертензией [2,5]. Наряду с этим, остается недостаточно ясным, какое влияние оказывают бета-адреноблокаторы на развитие ранних стадий гипертензивной энцефалопатии [1], предшествующих возникновению мозгового инсульта.

Целью исследования было изучение гипотензивного действия и церебропротективной активности Эгилока Ретард (Эгис, Венгрия) у больных АГ.

Материал и методы

В исследование вошли 25 пациентов (9 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 28 до 56 лет (средний возраст — $49,6 \pm 6,3$ лет), страдающих эссенциальной гипертензией 1-3 степени тяжести с исключением тяжелой сопу-

тствующей патологии. Исследование было простым открытым контролируемым. Протокол исследования включал период «вымывания» — за 10 дней до включения отменялись ноотропные, сосудистые препараты, предшествующая гипотензивная терапия, затем проводилось исходное клинико-инструментальное обследование пациента и назначался Эгилек Ретард (Эгис, Венгрия) в дозе 50-100 мг в зависимости от исходной степени артериальной гипертензии. Всем больным как исходно, так и повторно, через 6 недель лечения Эгилек Ретард, было проведено суточное мониторирование АД (СМАД), перфузионная сцинтиграфия головного мозга, оценка когнитивной функции.

Суточное мониторирование АД.

Суточное мониторирование АД проводили с помощью аппаратов АВРМ-02 (Meditech, Hungary). Мониторы были запрограммированы на выполнение измерений осциллометрическим методом через 15 минут как днем, так и ночью, в течение 24 часов. Анализировали средние показатели суточного, дневного и ночного систолического и диастолического давления, степень ночного снижения давления (СИ), время длительности гипертензии (ИВ) и показатели вариабельности давления.

Перфузионная томосцинтиграфия головного мозга

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию головного мозга с ^{99m}Tc -гексаметилпропиленаминоксидом (^{99m}Tc -ГМПАО) производства фирмы «Amersham Ltd.» (Великобритания) выполняли на гамма-камере «Омега 500» («Technicare», США — ФРГ). Расчет значений регионального объемного мозгового кровотока (рМК) в передней теменной, задней теменной, лобной верхней, лобной нижней, височной и затылочной областях, а также полушариях мозжечка производили с использованием трехкомпонентной модели кинетики ^{99m}Tc -ГМПАО,

Таблица 1

Некоторые клинико-лабораторные показатели до и после лечения Эгилоком Ретард

Клинико-лабораторные показатели	Исходн. $M \pm m$	Через 6 недель $M \pm m$	p
Офисное САД, мм рт.ст	174,3±24,4	138,9±19,9	0,000
Офисное ДАД, мм рт.ст	107,0±7,4	88±10,6	0,000
Офисная ЧСС, уд./мин	82,3±6,9	70±5,8	0,000
Холестерин крови, ммоль/л	6,2±2,2	5,8±1,3	0,197
Глюкоза крови, ммоль/л	5,6±0,5	5,6±0,4	0,959
Креатинин крови, мкмоль/л	89,5±10,8	95,1±16,8	0,261

Таблица 2

Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений по данным суточного мониторирования до и после лечения Эгилоком Ретард

Показатели СМАД	Исходн. $M \pm m$	Через 6 недель $M \pm m$	p
Ср.-суточное САД, мм рт.ст	147,2±14,7	131,0±16,2	0,011
Ср.-суточное ДАД, мм рт.ст	90,3±10,3	81,2±13,5	0,040
Ср.-дневное САД, мм рт.ст	151,8±14,2	135,0±15,8	0,012
Ср.-дневное ДАД, мм рт.ст	94,1±10,9	85,1±13,6	0,041
Ср.-ночное САД, мм рт.ст	136,2±18,7	119,8±19,6	0,016
Ср.-ночное ДАД, мм рт.ст	81,3±11,7	70,5±15,4	0,024
Суточный индекс САД, %	10,3±5,6	11,4±6,4	0,670
Суточный индекс ДАД, %	13,3±10,5	17,4±8,6	0,226
Временной индекс сут. САД, %	69,4±23,5	35,2±24,0	0,001
Временной индекс сут. ДАД, %	57,7±29,8	32,9±28,2	0,021
Временной индекс дн. САД, %	67,2±25,2	34,6±20,8	0,001
Временной индекс дн. ДАД, %	58,1±32,4	35,1±26,6	0,043
Временной индекс ноч. САД, %	71,1±28,3	35,9±36,5	0,003
Временной индекс ноч. ДАД, %	52,2±32,3	24,0±33,9	0,001
Ср.-суточная ЧСС, уд./мин	78,5±7,1	78,4±11,7	0,987
Ср.-дневная ЧСС, уд./мин	83,3±7,8	83,0±14,0	0,951
Ср.-ночная ЧСС, уд./мин	68,6±6,9	66,7±10,0	0,631
Вариабельность дн. САД, мм рт.ст	16,2±4,6	16,6±6,1	0,854
Вариабельность дн. ДАД, мм рт.ст	11,0±4,3	13,4±3,7	0,564
Вариабельность ноч. САД, мм рт.ст	13,8±5,6	12,5±3,1	0,095
Вариабельность ноч. ДАД, мм рт.ст	11,3±4,5	8,4±2,3	0,080

представленной N.Lassen et al. [6], в модификации Y.Yonekura et al. [12].

Нейропсихологическая оценка.

Когнитивную функцию оценивали, используя нейропсихологические тесты по схеме А.Р. Лурия [4] и методики Векслера [11]: оценка слухоречевой краткосрочной памяти, продуктивности запоминания и долговременной памяти (запоминание 10 слов, воспроизведение рядов цифр в прямом и обратном порядке), оптико-пространственный гнозис (проба Равена), мышление (толкование пословиц и поговорок, «сходство»), исследование пространственного мышления (проба Иеркса), динамика психической деятельности и внимания (таблицы Шульте, корректурная проба, «шифровка»).

Результаты и обсуждение

На фоне терапии Эгилоком Ретард (Эгис, Венгрия) отмечалось статистически значимое снижение

офисных значений АД и частоты сокращений сердца (табл. 1). К концу курса эффективность лечения расценивалась как отличная — у 53% больных, хорошая — у 27%, удовлетворительная — у 13%, неудовлетворительная — у 7% больных.

На фоне приема препарата не отмечено отрицательной динамики показателей общего анализа крови, содержания глюкозы, общего холестерина, креатинина, билирубина крови (табл. 1). При 6-недельном курсе терапии Эгилоком Ретард не было отмечено побочных эффектов. Переносимость препарата расценена как отличная.

Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью после 6-недельной терапии Эгилоком Ретард представлена в табл. 2. Уже через 6 недель отмечалось достоверное снижение как систолического (на 11%), так и диастолического (на 10%) АД. Средне-суточное САД и ДАД, средне-дневное

Таблица 3

Некоторые исходные показатели СМАД у пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью АД

Показатели СМАД	Норм. вариабельность $M \pm m$	Повыш. вариабельность $M \pm m$	p
Офисное САД, мм рт.ст	160±6,3	188±25,9	0,026
Офисное ДАД, мм рт.ст	105±10,4	107,7±7,0	0,589
Офисная ЧСС, уд./мин	78±4,7	84,8±8,6	0,111
Ср.-суточное САД, мм рт.ст	135,1±7,9	157,3±10,8	0,001
Ср.-суточное ДАД, мм рт.ст	81,7±6,3	98,2±6,3	0,000
Ср.-суточная ЧСС, уд./мин	81,8±7,0	77,4±6,7	0,271
Суточный индекс САД, %	13,8±3,5	8,4±10,0	0,237
Суточный индекс ДАД, %	16,4±7,1	10,5±11,1	0,292
Временной индекс сут. САД, %	48,8±20,4	85,9±11,7	0,001
Временной индекс сут. ДАД, %	36,2±25,4	79,1±17,4	0,004
Ср.-дневное САД, мм рт.ст	141,6±6,3	161,1±13,0	0,006
Ср.-дневное ДАД, мм рт.ст	86,3±5,4	101,5±9,8	0,006
Временной индекс дн. САД, %	48,7±16,3	85,0±16,0	0,002
Временной индекс дн. ДАД, %	39,7±26,3	78,6±24,8	0,019
Ср.-ночное САД, мм рт.ст	122,0±9,7	147,1±15,4	0,005
Ср.-ночное ДАД, мм рт.ст	72,3±9,3	89,9±4,4	0,001
Временной индекс ноч. САД, %	49,4±39,7	83,6±18,6	0,065
Временной индекс ноч. ДАД, %	27,9±30,6	74,5±20,1	0,007

Таблица 4

Динамика показателей СМАД у пациентов с исходно нормальной и повышенной вариабельностью АД

Показатели СМАД	Норм. вариабельность $M \pm m$	повыш. вариабельность $M \pm m$	p
Динамика ср.-суточного САД, %	3,1±7,6	16,7±9,3	0,029
Динамика ср.-суточного ДАД, %	0,6±11,6	17,1±9,8	0,031
Динамика ср.-дневного САД, %	5,3±8,3	14,9±11,9	0,162
Динамика ср.-дневного ДАД, %	2,2±12,6	14,8±12,3	0,129
Динамика ср.-ночного САД, %	1,2±6,1	19,9±7,8	0,001
Динамика ср.-ночного ДАД, %	1,8±11,1	22,0±10,8	0,014

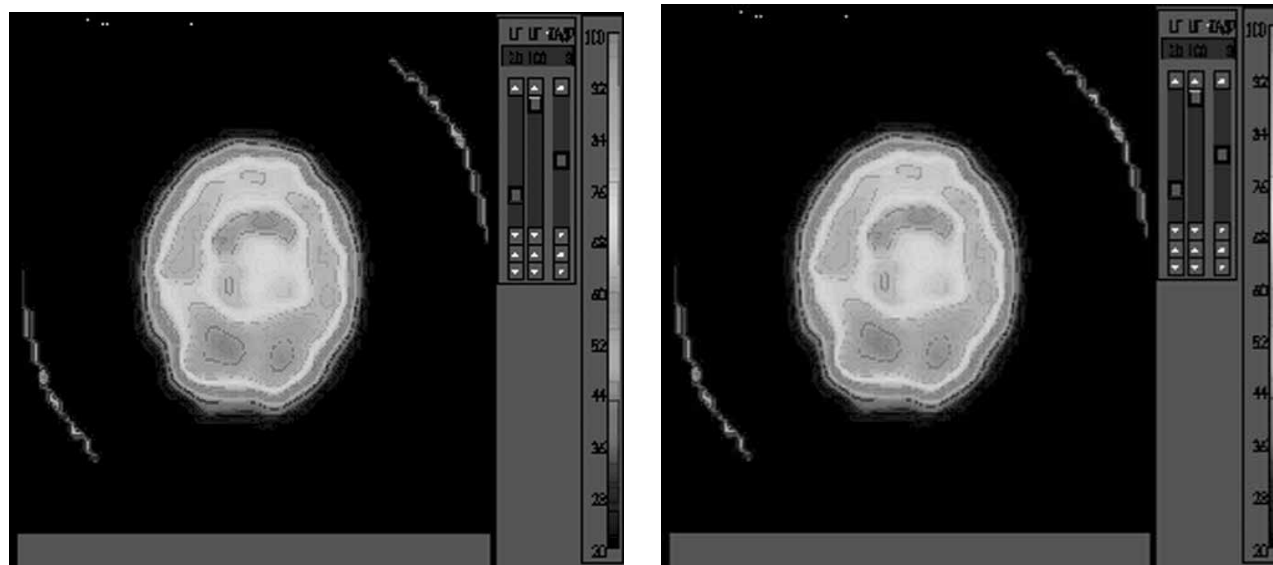


Рис. 1 Улучшение перфузии головного мозга через 6 недель терапии.

Таблица 5

Регионарный мозговой кровоток у пациентов до лечения и после 6 недель терапии Эгилоком Ретард (мл/100 г/мин)

Область головного мозга	Исходн. $M \pm m$	Через 6 недель $M \pm m$	p
Правое полушарие			
Теменная передняя	43,7±3,7	48,3±3,7	0,003
Теменная задняя	4,3±4,3	49,2±3,7	0,341
Лобная верхняя	45,5±5,7	48,8±5,7	0,061
Лобная нижняя	48,6±5,0	52,1±4,5	0,014
височная	49,2±4,8	51,3±4,0	0,035
затылочная	55,4±5,6	52,5±5,5	0,473
Левое полушарие			
Теменная передняя	44,4±6,0	48,5±3,3	0,029
Теменная задняя	47,3±5,2	49,9±3,3	0,060
Лобная верхняя	46,2±4,3	49,4±5,1	0,063
Лобная нижняя	48,3±4,9	52,2±3,8	0,013
Височная	48,5±4,6	50,8±3,7	0,075
Затылочная	55,0±5,4	57,7±4,8	0,082

Таблица 6

Регионарный мозговой кровоток у пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью АД (мл/100 г/мин)

Область головного мозга	Норм. вариабельность $M \pm m$	Повыш. вариабельность $M \pm m$	p
Правое полушарие			
Теменная передняя	50,6±1,7	46,7±4,2	0,126
Теменная задняя	50,9±2,9	47,4±3,8	0,154
Лобная верхняя	52,1±2,8	46,6±3,6	0,171
Лобная нижняя	55,5±3,0	50,3±4,5	0,085
Височная	54±1,3	49,5±2,8	0,116
Затылочная	58,1±1,9	46,6±3,5	0,300
Левое полушарие			
Теменная передняя	51,0±1,1	47,3±3,5	0,079
Теменная задняя	52,1±2,7	48,3±3,2	0,092
Лобная верхняя	52,2±3,8	47,6±4,6	0,202
Лобная нижняя	55,15±3,6	50,8±3,2	0,086
Височная	54,0±1,5	48,8±2,6	0,029
Затылочная	59,2±3,1	57,0±4,2	0,537

САД и ДАД, средне-ночное САД и ДАД снизились до нормального уровня, по данным суточного мониторирования АД. Лечение Эгилоком Ретард привело также к достоверному снижению индекса времени (суточного САД, в среднем, на 43%, суточного ДАД, в среднем, на 30%). Препарат уменьшал нагрузку АД равномерно на протяжении суток, снижая индекс времени САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время.

Несмотря на то, что Эгилок Ретард является препаратом, урежающим частоту сокращений сердца посредством подавления гиперфункции симпатической нервной системы, в нашем исследовании частота сокращений сердца по данным суточного мониторирования АД не изменилась (табл. 2).

В настоящее время особенно большое значение придается повышению вариабельности АД как независимому фактору риска поражения органов-мишеней и неблагоприятного прогноза у больных АГ [7]. В формировании долговременной вариабельности принимает участие многоконтурная система регуляции АД, включающая центральную и периферическую нервную систему, систему сопряжения сердечного выброса и общего периферического сопротивления, на молекулярном уровне существенное влияние на вариабельность АД оказывают баро- и хеморецепторы, α - и β -рецепторы. Данные о влиянии различных антигипертензивных препаратов, в том числе и бета-блокаторов, на вариабельность АД противоречивы. Повышение вариабельности АД на фоне терапии мо-

Таблица 7

Показатели когнитивной функции до и после лечения Эгилоком Ретард

Название теста	Показатели	Исходн. $M \pm m$	Через 6 недель $M \pm m$	p
Повторение цифр	кол-во цифр	10,8±1,6	12,5±1,2	0,003
Тест "Сходство"	кол-во баллов	23±1,0	25,4±0,9	0,001
Тест "Шифровка"	кол-во знаков	47,5±13,3	45,4±14,7	0,348
Отыскивание чисел по таблицам Шульте	время, с	42,8±7,4	40,3±9,3	0,034
	кол-во знаков за 30 с	18,4±3,0	19,6±3,9	0,081
Проба на запоминание 10 слов	кол-во воспроизведенных слов через 30 мин ; общее кол-во слов, воспроизведенных в 8 повторениях	8±1,1	7,7±1,4	0,627
		65±4,3	62±6,1	0,022
Графическое воспроизведение 5 элементов	кол-во граф, фигур через 30 мин	6,6±2,3	8,4±1,2	0,009
		6,2±2,3	8,2±1,4	0,003
проба Иеркса	%	93,8±11,8	97,1±6,6	0,102
проба Равена	кол-во баллов	1,7±0,4	2,1±0,3	0,036

жет свидетельствовать о нестабильности антигипертензивного эффекта препарата. В нашем исследовании у 63% пациентов была повышена исходная вариабельность дневного АД, у 58% — ночного АД. У пациентов с повышенной вариабельностью АД отмечались высокие значения исходных показателей офисного АД, САД и ДАД (табл. 3). Спустя 6 недель терапии в целом по группе достоверного изменения показателей вариабельности не выявлено (табл. 2), но отмечены особенности гипотензивной эффективности у пациентов с различными типами исходной вариабельности АД. У пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД на фоне терапии Эгилоком Ретард отмечалась достоверно более выраженная положительная динамика средне-суточного САД и ДАД и средне-ночного САД и ДАД (табл. 4). Выявлена положительная корреляция между исходной вариабельностью САД и динамикой средне-ночного САД ($r=0.967$, $p=0.032$).

По данным перфузионной скintiграфии мозга терапия Эгилоком Ретард достоверно сопровождалась улучшением мозгового кровотока в теменной (на

11%), лобной (на 8,4 %) и височной (на 5%) областях правого полушария, в теменной (на 10,4%), лобной (на 8,6%) доле левого полушария (табл. 5) (рис.1).

На фоне гипотензивной терапии отмечалось достоверное улучшение показателей когнитивной функции. По результатам нейропсихологических тестов улучшились зрительная кратковременная и долговременная память, внимание, мышление, психомоторная скорость, оптико-пространственный гнозис, конструктивно-пространственный гнозис (табл. 7).

Выводы

1. Эгилон Ретард (Эгис, Венгрия) является эффективным и безопасным гипотензивным препаратом: равномерно снижает АД на протяжении суток, не влияя на степень ночного снижения АД

2. Препарат обладает церебропротективным эффектом: улучшает перфузию мозга и оказывает положительное влияние на когнитивную функцию.

3. Гипотензивная эффективность препарата выше в группе пациентов с повышенной вариабельностью АД.

Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. // «Медицина», Москва 1997: 1-287.
2. Глезер М.Г., Глезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний // М: Авиценна 1996; 564
3. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. МГУ, 1969. 504.
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни // РМЖ. 1998;6(19):1228-37
5. Lassen N.A., Andersen A.R., Friberg L., et al. The Retention of [99m-Tc]-d, l, -HMPAO in the Human Brain after Intracarotid Bolus injection: A Kinetic Analysis // J.Cerebral. Blood Flow & Metab.- 1988.- V.8.- P.13-22.
6. Ohkubo T, Imai Y. et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: The Ohasama Study // J.Hypertens. 1998. V.16 (suppl.2). P.S260
7. Psaty B., Smith N.L., Siscovick D.S. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis // JAMA 1997;277:739-745
8. Sans S., Kesteloo H., Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe // Eur. Heart. J. 1997;18Ж1231-1248
9. Warlow C.P. Epidemiology of stroke // Lancet 1998;352:suppl II:1-4
10. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised/Manual. Psychological Corporation, New York, 1987.
11. Yonecura Y., Nishizawa S., Mukai T. SPECT with 99m-Tc- d, l -hexamethyl propylene amine oxime (HM-PAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET. Effects of linearization // J. Cerebral Blood Flow & Metab.- 1988. -V.8.- P.82-89.

Abstract

The aim of the study was to investigate hypotensive and cerebroprotective activity of metoprolol in patients with essential arterial hypertension (EAH). In all participants, 24-hour blood pressure (BP) monitoring, cerebral perfusion scintigraphy, and cognitive function assessment were performed at baseline and after 6 weeks of treatment. After 6 weeks of therapy, according to 24-hour BP monitoring results, systolic and diastolic BP significantly declined. Cerebral blood flow substantially improved in parietal, frontal, and temporal areas. Cognitive function (memory, attention, thinking) also improved. Metoprolol optimally decreased BP and demonstrated cerebroprotective efficacy.

Keywords: Arterial hypertension, metoprolol, cognitive function.

Поступила 25/01-2005