

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ 48-НЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭГИЛОКОМ РЕТАРД У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин  
Пензенский медицинский институт

## Клиническая эффективность и особенности приверженности 48-недельной терапии эгилоком ретард у больных мягкой и умеренной гипертонией

В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин  
Пензенский медицинский институт

**Цель.** У больных артериальной гипертонией (АГ) изучить антигипертензивную эффективность метопролола длительного действия и его влияние на вариабельность сердечного ритма (ВСР). Оценить приверженность больных АГ длительной (48-недельной) терапии этим препаратом.

**Материал и методы.** Через 2 недели отмывочного периода 30 больным мягкой и умеренной АГ назначали метопролол длительного действия (Эгилок ретард, ЭГИС) в дозе 50–100 мг однократно в сутки. При необходимости на 2 и 8 неделях увеличивали дозу до 200 мг/сут максимально, а на 12-16 неделях добавляли гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут, а затем нифедипин 20 мг/сут. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и ЭКГ проводили на 24 и 48 неделях. Оценивали качество жизни больных.

**Результаты.** Через 48 недель лечение продолжало 22 больных (73,3%). 5 больных выбыли из исследования по причине низкой приверженности и 3 в связи с недостаточной эффективностью. Ни в одном случае не потребовалось отмены препарата из-за побочных эффектов. Монотерапия эгилоком-ретард обеспечила отличный результат у 15 (68%), а комбинированная терапия у 7 больных (32%). По сравнению с исходными данными на 48 неделе лечения отмечено достоверное снижение систолического артериального давления (АД) за сутки, день и ночь на  $10,4 \pm 1,6$ ;  $11,3 \pm 1,7$  и  $5,2 \pm 1,9$  мм.рт.ст. соответственно, также как диастолического АД на  $7,7 \pm 1,1$ ;  $8,1 \pm 1,3$  и  $4,1 \pm 1,3$  мм.рт.ст. соответственно. Значимо снизился индекс времени гипертонии по систолическому и диастолическому АД за сутки, день и ночь ( $p < 0,05$ ). Отмечена нормализация суточного профиля АД. Наблюдалась нормализация вариабельности АД и ВСР среди больных с исходными нарушениями этих показателей. Частота таких проявлений АГ, как головная боль и головокружение, снизилась на 58 % и 64% соответственно. Заметно повысилась работоспособность.

**Заключение.** Метопролол длительного действия (Эгилок ретард, ЭГИС) является эффективным антигипертензивным средством, обеспечивающим у больных АГ высокий уровень приверженности длительному лечению. Терапия метопрололом длительного действия особенно показана больным АГ с признаками гиперсимпатикотонии.

**Ключевые слова:** метопролол длительного действия, артериальная гипертония, вариабельность артериального давления, вариабельность ритма сердца, качество жизни

**РФК 2006; 2: 25-31**

## Clinical efficacy and peculiarity of compliance with 48-week long therapy with Egilok Retard in patients with mild to moderate hypertension

V.E. Oleynikov, V.A. Budanova, A.V. Kulucin  
Penza Medical Institute

**Aim.** To study antihypertensive efficacy of long-acting metoprolol, its influence on heart rate variability and therapy compliance in hypertensive patients during long-term (48 weeks) treatment.

**Material and Methods.** After 2 weeks of wash-out period 30 hypertensive patients were prescribed long-acting metoprolol (Egilok Retard, EGIS) in dose of 50-100 mg once daily. If necessary the dose was increased up to 200 mg daily on 2 or 8 week, and on 12-16 weeks hydrochlorothiazide 12,5-25 mg daily and then nifedipine 20 mg daily were added. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and daily ECG monitoring were applied on 24 and 48 weeks. Patient quality of life was estimated.

**Results.** In 48 weeks 22 patients (73,3%) continued the treatment. 5 patients dropped out because of low compliance and 3 patients because of low efficacy. Therapy discontinuation because of side effects was necessary in no one case. Monotherapy with metoprolol provided excellent results in 15 (68%) and combined therapy - in 7 (32%) patients. In comparison with starting data on 48 week of treatment significant reduction in 24-hour, day and night systolic blood pressure (BP) was registered on  $10,4 \pm 1,6$ ;  $11,3 \pm 1,7$  and  $5,2 \pm 1,9$  mm Hg, respectively, as well as diastolic BP on  $7,7 \pm 1,1$ ;  $8,1 \pm 1,3$  and  $4,1 \pm 1,3$  mm Hg, respectively. Time index of hypertension for 24-hour systolic and diastolic BP decreased significantly. Daily BP profile normalized. Normalization of BP and heart rate variability was observed among patients with its initial disturbances. The frequency of hypertensive symptoms such as headache and dizziness reduced on 58% and 64%, respectively. Capacity for work improved significantly.

**Conclusion.** Long-acting metoprolol is effective antihypertensive medicine providing high level of compliance with long-term therapy. Long-acting metoprolol is especially indicated to hypertensive patients with sympathetic system overactivity.

**Key words:** long-acting metoprolol, arterial hypertension, blood pressure variability, heart rate variability, quality of life

**Rational Pharmacother. Card. 2006; 2: 25-31**

На российском фармацевтическом рынке в настоящее время представлено большое количество антигипертензивных препаратов с высокой клинической эффективностью. Однако, несмотря на широкий ассортимент лекарств, достижение эффективной терапии артериальной гипертензии (АГ) остается актуальной проблемой. Так, в Европейском исследовании, включавшем 16 000 пациентов с гипертонией только 37% лечились эффективно [1]. Причин этому немало, в том числе – низкая приверженность терапии вообще, а антигипертензивной в частности, тогда как высокая приверженность является важным условием успешного лечения заболевания, обеспечивающим снижение риска развития осложнений. Исследование этой проблемы позволило выделить 5 взаимодействующих групп факторов, влияющих на приверженность пациентов терапии: социально-экономические; связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения; с проводимой терапией; с пациентом; с состоянием пациента в данный момент времени [2].

Считается, что  $\beta$ -блокаторы – являющиеся препараты первого ряда в лечении АГ, уступают по приверженности ингибиторам АПФ (иАПФ) и антагонистам кальция [3]. Использование селективных  $\beta$ -блокаторов, риск побочных эффектов при назначении которых, особенно у больных с сопутствующей патологией, минимален, призвано повысить приверженность больных лечению. Исследование ПИ-ФАГОР на примере метопролола, вошедшего в число 7 наиболее часто назначаемых антигипертензивных средств, продемонстрировало сложившуюся отечественную практику применения  $\beta$ -блокаторов [4]. Доля метопролола, занявшего вторую позицию среди антигипертензивных лекарств, составляла 28%, причем в 66% он был представлен эгилоком (Egis, Венгрия).

Предпочтение, отдаваемое многими клиницистами метопрололу, основывается как на обширной доказательной базе в профилактике осложнений АГ этим лекарственным средством, так и на тщательно изученных последствиях активации симпатической нервной системы у больных АГ [5,6]. Выявлена, в частности, тесная связь параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) с характером ремоделирования миокарда [5].

Появление пролонгированной формы метопролола – эгилока ретард, технология производства которого обеспечивает длительное поддержание терапевтической концентрации препарата в плазме крови, создает несомненные предпосылки для более активного применения этого лекарственного средства в клинической практике.

**Цель** настоящего исследования состояла в изуче-

нии антигипертензивной эффективности, влияния на ВСР и особенностей приверженности 48-недельной монотерапии эгилоком ретард и его комбинации с гидрохлортиазидом и кордафлексом у больных АГ 1-2-й степени.

## Материалы и методы

В исследование включено 30 пациентов (13 мужчин и 17 женщин) с мягкой и умеренной АГ ( $140 \leq \text{САД} < 180$  и/или  $90 \leq \text{ДАД} < 110$  мм рт.ст., где САД и ДАД систолическое и диастолическое артериальное давление соответственно). 1-я степень АГ диагностирована у 16, а 2-я – у 14 человек. Возраст больных был от 39 до 58 лет (в среднем  $49,5 \pm 0,99$  лет. Длительность заболевания АГ колебалась от 1 года до 30 лет (в среднем  $8,44 \pm 1,54$  года).

Офисное артериальное давление ( $\text{АД}_{\text{оф}}$ ) определялось как среднее 3 измерений на каждой руке ручным сфигмоманометром в положении сидя после 5-15 - минутного отдыха.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с помощью монитора «Вр Lab» («Петр Телегин», Россия) при включении в исследование, на 24-й (у части больных дополнительно на 32-й) и 48-й неделе. Определяли следующие показатели СМАД: средние значения САД и ДАД день, ночь, 24 ч; гипертоническая нагрузка по индексу времени (ИВ); вариабельность артериального давления (ВАД); степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД. На основании оценки СНС и типов суточных кривых артериального давления (АД) выделяли следующие группы больных: «дипперы», «нон-дипперы», «овер-дипперы», «найт-пикеры» [7]. Также рассчитывали величину пульсового АД (ПАД за 24 ч) как разницу между САД и ДАД. ПАД расценивали как повышенное при значениях больше 53 мм рт.ст. [8]. Двойное произведение (ДП), отражающее нагрузку на сердечно-сосудистую систему, рассчитывали по формуле  $(\text{АД} * \text{ЧСС}) / 100$  [9, 10].

Критерием эффективности терапии по  $\text{АД}_{\text{кл}}$  считалось достижение целевых уровней АД – САД ниже 140, ДАД ниже 90 мм рт.ст. По данным СМАД целевым АД считали уровень 140 мм рт.ст. и 90 мм рт.ст. в дневные и 125 мм рт.ст. и 75 мм рт.ст. в ночные часы [11].

До лечения, через 24 и 48 нед выполняли суточное мониторирование ЭКГ с использованием аппаратного комплекса «Астрокард» («Медитек», Россия). Анализировали записи с количеством артефактов не более 10%. ВСР оценивали по временным показателям, рекомендованным к практическому применению при анализе 24 часовых записей экспертами American Heart Assotiation: Mean NN, SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD, pNN50.

Для оценки качества жизни использовали опрос-

ник самочувствия пациента по шкале периодичности и выраженности признаков в баллах (от 0 до 4).

Через 2 нед после отмены предшествующей антигипертензивной терапии назначали эгилок ретард в дозе 50 – 100 мг/сут однократно. Титрование дозы – от 50 до 200 мг/сут проводили на 2-й, 8-й неделе по результатам офисных измерений АД и частота сердечных сокращений (ЧСС), на 12 – 16-й неделе назначали комбинированную терапию с гидрохлортиазидом 12,5-25 мг/сут, а затем при необходимости с нифедипином (кордафлексом) 20 мг/сут.

Исследование проводилось в рамках программы диспансерного наблюдения сотрудников предприятия, администрация которого несла все материальные затраты по обследованию и лечению.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Применяли дисперсионный анализ повторных измерений, критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ .

### Результаты

Через 48 нед лечение по протоколу продолжали 22 человека (73,3%) из числа включенных в исследование. Монотерапия эгилоком ретард обеспечила отличный результат у 15 человек (68%); комбинированная терапия – у 7 пациентов (32%).

По результатам 24-недельного исследования отмечена высокая клиническая эффективность, о чем свидетельствовало достоверное снижение офисных САД, ДАД и ЧСС [11]. По истечении 48 нед лечения сохраняется высокостойкая динамика САД, ДАД и ЧСС (рис. 1).

По данным СМАД через 48 нед лечения также сохраняется стойкий гипотензивный эффект: по сравнению с исходными данными отмечается достоверная динамика САД за сутки, день и ночь, соответственно  $\Delta 10,4 \pm 1,6$  мм рт.ст.;  $\Delta 11,3 \pm 1,7$  мм рт.ст.;

$\Delta 5,2 \pm 1,9$  мм рт.ст. и ДАД  $\Delta 7,7 \pm 1,1$  мм рт.ст.,  $\Delta 8,1 \pm 1,3$  мм рт.ст.,  $4,1 \pm 1,3$  мм рт.ст., различия между показателями на 24-й и 48-й нед недостоверны (табл. 1).

На 48-й нед лечения сохраняется стабильное снижение ИВ гипертензии по САД и ДАД (см. табл. 1): за 24ч  $\Delta 25,5 \pm 3,8$ ,  $\Delta 26,7 \pm 3,7$ , соответственно; за день  $\Delta 28,3 \pm 4,0$ ,  $\Delta 31 \pm 4,1$ ; за ночь  $\Delta 21,2 \pm 5,7$ ,  $\Delta 19,2 \pm 4,7$  ( $p < 0,05$ ).

Вариабельность АД в целом по группе изначально не превышала нормальных значений. Через 24 нед отмечалась положительная динамика в группе лиц с повышенной вариабельностью САД в дневные часы [11], которая сохранялась через 48 нед. Вариабельность САД и ДАД в целом по группе достоверно не изменилась. Положительным моментом в лечении на 48-й нед оказалось достоверное уменьшение показателей вариабельности за 24 ч и день, соответственно  $\Delta 4,5 \pm 0,7$  мм рт.ст. и  $\Delta 3,9 \pm 0,7$  мм рт.ст. у 9 больных с исходно повышенной вариабельностью ДАД (рис. 2).

Важно отметить, что достоверно снизилось среднее пульсовое АД за сутки с  $49,2 \pm 1,6$  до  $45,8 \pm 1,1$  ( $p < 0,05$ ). Индекс двойного произведения, который отражает нагрузку на сердечно-сосудистую

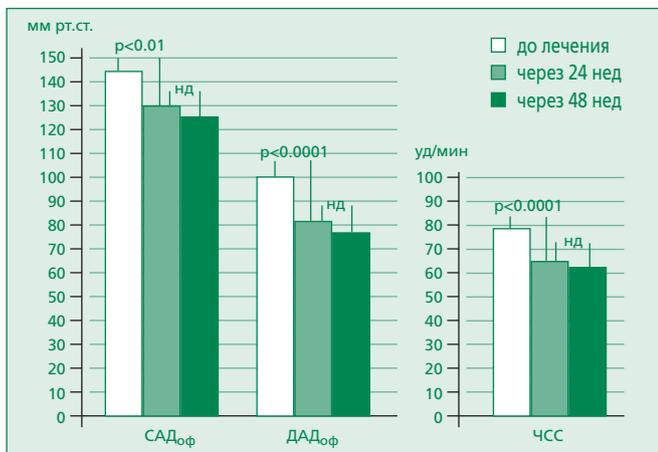


Рис. 1. Динамика офисного АД и ЧСС в результате терапии Эгилоком Ретард.

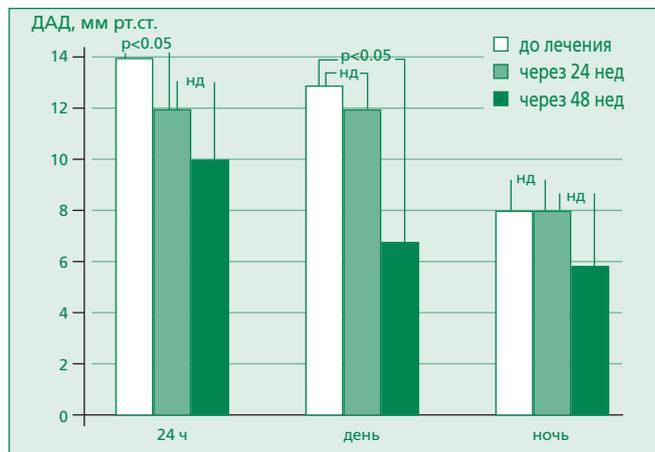
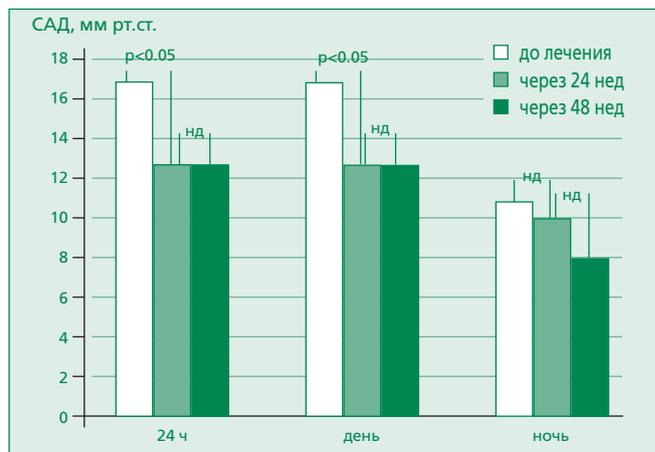


Рис. 2. Динамика вариабельности АД у лиц с повышенной вариабельностью САД (n=8) и ДАД (n=9).

Таблица 1. Динамика показателей суточного профиля АД через 48 недель лечения эгилоком ретард (n=22)

| Показатель  | До лечения<br>(1) | После лечения |           | $\Delta$ 1-3<br>0 – 48н | p      | $\Delta$ 2-3<br>24н-48н | p  |
|-------------|-------------------|---------------|-----------|-------------------------|--------|-------------------------|----|
|             |                   | 24 нед (2)    | 48нед (3) |                         |        |                         |    |
| Ср. САД     | 135,3±1,5         | 123,8±1,5     | 124,9±1,8 | 10,4±1,6                | < 0,05 | 1,14±1,1                | НД |
| Ср. ДАД     | 86,5±1,5          | 79,1±1,02     | 78,8±1,6  | 7,7±1,14                | < 0,05 | 0,36±1,1                | НД |
| САД max     | 172±4,1           | 152±2,3       | 153±2,9   | 19,3±2,8                | < 0,05 | 1,05±2,8                | НД |
| ДАД max     | 117±2,9           | 102±1,5       | 100,4±2,2 | 16,4±2,1                | < 0,05 | 1,6±2,1                 | НД |
| ВАР САД     | 13,5±0,87         | 12,1±0,86     | 11,5±0,9  | 2±0,6                   | НД     | 0,6±0,1                 | НД |
| ВАР ДАД     | 11,1±0,7          | 10,8±0,5      | 9,8±0,6   | 1,4±0,5                 | НД     | 1±0,12                  | НД |
| ИВ САД      | 48,1±6,4          | 16,9±3,7      | 22,7±4,4  | 25,5±3,8                | <0,05  | 5,8±3,8                 | НД |
| ИВ ДАД      | 55,1±5,8          | 25,4±3,9      | 28,4±4,9  | 26,7±3,7                | <0,05  | 3,0±3,7                 | НД |
| <b>День</b> |                   |               |           |                         |        |                         |    |
| Ср. САД     | 138,5±2,1         | 127,1±1,6     | 127,4±2,3 | 11,3±1,7                | <0,05  | 0,27±1,7                | НД |
| Ср. ДАД     | 89,4±1,4          | 82,0±0,9      | 81,2±1,9  | 8,14±1,3                | <0,05  | 0,86±1,3                | НД |
| САД max     | 172±4,1           | 151,2±2,3     | 152±3,0   | 19,8±2,8                | <0,05  | 0,9±2,8                 | НД |
| ДАД max     | 117±2,9           | 102±1,5       | 99,6±2,3  | 17,2±2,2                | <0,05  | 2,3±2,2                 | НД |
| ВАР САД     | 12,6±0,9          | 11,14±0,9     | 10,7±0,5  | 2±0,6                   | <0,05  | 0,4±0,6                 | НД |
| ВАР ДАД     | 10,1±0,7          | 9,7±0,7       | 8,5±0,4   | 1,7±0,5                 | НД     | 1,3±0,6                 | НД |
| ИВ САД      | 46,9±6            | 15,05±3,9     | 18,6±5,5  | 28,3±4,0                | <0,05  | 3,6±4,0                 | НД |
| ИВ ДАД      | 53,7±5,6          | 21,7±3,5      | 22,8±6,05 | 31±4,1                  | <0,05  | 1,05±4,1                | НД |
| <b>Ночь</b> |                   |               |           |                         |        |                         |    |
| Ср. САД     | 125,3±2,8         | 115±1,8       | 120±1,9   | 5,2±1,9                 | НД     | 5,1±1,9                 | НД |
| Ср. ДАД     | 78±1,9            | 71,3±1,5      | 73,8±1,4  | 4,1±1,3                 | <0,05  | 2,5±1,3                 | НД |
| САД max     | 145,7±3,6         | 131,7±2,2     | 136±2,7   | 9,7±2,5                 | <0,05  | 4,3±2,5                 | НД |
| ДАД max     | 96±2,9            | 87,7±1,9      | 89,9±1,9  | 6,1±2,0                 | <0,05  | 2,2±2,1                 | НД |
| ВАР САД     | 10,05±0,6         | 9,2±0,6       | 9,1±0,8   | 1±0,6                   | НД     | 0,1±0,01                | НД |
| ВАР ДАД     | 8,5±0,6           | 8,5±0,5       | 8,6±0,7   | 0,2±0,5                 | НД     | 0,1±0,01                | НД |
| ИВ САД      | 52,9±8,1          | 21,2±5,3      | 31,7±6,3  | 21,2±5,7                | <0,05  | 10,5±5,7                | НД |
| ИВ ДАД      | 58,6±6,8          | 31±5,7        | 39,4±6,05 | 19,2±4,7                | <0,05  | 8,4±4,7                 | НД |

Ср.САД – среднее систолическое АД, мм рт.ст.; Ср. ДАД - среднее диастолическое АД, мм рт.ст.;  
САД max – максимальное систолическое АД, мм рт.ст.; ДАД max – максимальное диастолическое АД, мм рт.ст.;  
ВАР САД – вариабельность систолического АД, мм рт.ст.; ВАР ДАД – вариабельность диастолического АД, мм рт.ст.;  
ИВ САД – индекс времени систолического АД, %; ИВ ДАД – индекс времени диастолического АД, %.

систему, имел достоверную положительную динамику и снизился со  $108 \pm 3,0$  до  $88,9 \pm 3,1$  на 24-й нед и  $84,6 \pm 2,6$  на 48-й нед ( $\Delta$ 1-3  $23,4 \pm 8,1$ ) ( $p < 0,05$ ). Скорость утреннего подъема АД с 4.00 до 10.00 уменьшилась по сравнению с исходными значениями на 45% для САД и на 66% для ДАД.

Необходимо подчеркнуть, что препарат оказывал избирательное действие на уровень АД ночью, снижая его у больных с недостаточным снижением АД в ночные часы («нон-диппер»). САД - с  $131,6 \pm 4,0$  до  $115,2 \pm 2,8$  мм рт.ст. (на 24-й нед) и  $110,2 \pm 3,0$  мм рт.ст. (на 48-й нед) и ДАД – с  $83,1 \pm 2,4$  до  $74,2 \pm 2,1$  мм рт.ст. (на 24-й нед) и  $74,6 \pm 2,0$  мм рт.ст. (на

48-й неделе). У больных с профилем АД «нон-диппер» терапия способствовала повышению суточного индекса на 24-й нед. У пациентов с профилем АД «диппер» терапия достоверно не влияла на суточный индекс.

По значениям показателей ВСР до лечения пациенты были разделены на 2 группы – с нормальными и сниженными показателями [12]; для включения в последнюю достаточно было отклонения от нормы хотя бы одного из 6 показателей временного анализа ВСР. Первую группу с нормальными показателями ВСР составили 11 человек, у 6 из которых была выявлена АГ 1-й степени, у 5 (46%) – 2-й степени Вторая

Таблица 2. Динамика ВСР в группе с исходно сниженными показателями (n=11)

| Показатель  | До       | 48       | $\Delta$ 0-48 | p        |
|-------------|----------|----------|---------------|----------|
|             | лечения  | неделя   | неделя        |          |
| Mean NN, мс | 772 ± 16 | 950 ± 31 | + 131         | p < 0,01 |
| SDNN, мс    | 113 ± 7  | 140 ± 9  | + 10          | p < 0,02 |
| SDNNi, мс   | 36 ± 2   | 61 ± 6   | + 25          | p < 0,01 |
| RMSD, мс    | 18 ± 2   | 47 ± 6   | +29           | p < 0,01 |
| pNN50, %    | 3 ± 1    | 18 ± 3   | + 15          | p = 0,01 |

группа - со сниженными показателями ВСР, включала 4 мужчин и 7 женщин, у 10 (91%) из которых диагностирована АГ 1-й степени и у 1 – 2-й степени.

После 48-недельного лечения эгилоком ретард отмечалось увеличение 5 показателей ВСР во второй группе (табл. 2). Назначение комбинированной терапии потребовалось 1 пациенту. В группе с исходно нормальными показателями ВСР на фоне длительной терапии отмечена тенденция к увеличению ВСР, однако достоверными были изменения только Mean NN, отражавшие снижение ЧСС.

Влияние эгилока ретард при 12-месячном лечении на выраженность и периодичность типичных для АГ субъективных ощущений представлено в табл. 3. Частота таких проявлений АГ, как головная боль и головокружение, снизилась на 58 и 64% соответственно. Заметно повысилась работоспособность. Таким образом, применение препарата в течение длительного времени способствовало существенному снижению как частоты, так и выраженности признаков, негативно характеризующих качество жизни.

За 12 мес наблюдения из исследования выбыли 8 человек (27%), 4 - в первом полугодии и 4 во втором. В первом полугодии 1 пациентка отказалась от приема препарата из-за отсутствия эффекта и у 3 па-

циентов на фоне бессимптомного течения гипертонии 1-й степени, не сформировалась мотивация к лечению. Во втором полугодии 2 пациента прекратили прием лекарственных средств из-за низкой приверженности, обусловленной, очевидно, низким социальным статусом и уровнем образования; 2 больным из-за неустойчивого антигипертензивного эффекта комбинированной терапии было рекомендовано лечение другими группами препаратов.

Нежелательные явления отмечались только в первые 2-3 нед лечения эгилоком ретард и были представлены головной болью у 4 человек, слабостью – у 2, брадикардией – у 1 больного. После изменения режима приема и/или коррекции дозы препарата, назначения комбинации с гидрохлортиазидом и кордафлексом нежелательные явления купировались, ни в одном случае не потребовалась отмена  $\beta$ -блокатора.

### Обсуждение

В результате 48-недельной монотерапии эгилоком ретард при однократном приеме в средней дозе 112±9 мг/сут отличный эффект отмечался у 15 (68%) больных мягкой и умеренной АГ. У 4 пациентов (18%) целевые значения САД и ДАД были достигнуты при использовании комбинированной терапии, включавшей эгилок ретард (средняя доза 155±12 мг/сут) и гидрохлортиазид; у 3 человек (13%) - гидрохлортиазид и кордафлекс. Следует отметить, что АД<sub>кп</sub> нормализовалось на 5-7-й день после начала лечения и при продолжительном применении сохранялся стабильный антигипертензивный эффект. Включение в комбинацию диуретика и антагониста кальция, являющееся сегодня ведущей тенденцией в лечении больных АГ, способствовало потенцированию гипотензивного эффекта.

По данным СМАД в целом по группе через 48 нед

Таблица 3. Динамика выраженности и периодичности показателей, характеризующих снижение качества жизни (баллы 0-4).

| Признак                      | Выраженность |                 | Периодичность |                 |
|------------------------------|--------------|-----------------|---------------|-----------------|
|                              | До лечения   | На фоне лечения | До лечения    | На фоне лечения |
| Головная боль                | 2,0±0,2      | 0,8±0,2***      | 1,7±0,2       | 0,7±0,2**       |
| Головокружение               | 0,9±0,2      | 0,4±0,2*        | 1±0,3         | 0,4±0,2*        |
| Снижение работоспособности   | 1,2±0,2      | 0,5±0,1**       | 1,1±0,2       | 0,6±0,2         |
| Повышенная утомляемость      | 1,5±0,2      | 0,7±0,2**       | 1,4±0,2       | 0,9±0,2*        |
| Нарушение сна                | 1,3±0,2      | 1,0±0,2         | 1,1±0,2       | 1,0±0,2         |
| Чувство тревоги              | 0,9±0,2      | 0,4±0,2*        | 0,8±0,2       | 0,4±0,2         |
| Проблемы в сексуальной жизни | 0,4±0,1      | 0,2±0,1         | 0,5±0,8       | 0,3±0,2         |
| Пониженное настроение        | 1,1±0,2      | 0,5±0,2**       | 1,1±0,2       | 0,5±0,2*        |

\*-p<0,05, \*\*- p<0,01; \*\*\*-p<0,001.

лечения сохранялся отличный антигипертензивный эффект, заключающийся в достоверном снижении показателей САД и ДАД на протяжении суток, в периоды сна и бодрствования. Показатели нагрузки давлением, в частности ИВ, тесно коррелирующие с поражением «органов-мишеней», заслуживают особого внимания при оценке эффективности гипотензивных препаратов. У включенных в исследование больных суточные, дневные и ночные ИВ гипертензии по САД и ДАД были резко повышены. На фоне длительного лечения эгилоком ретард стабильно сохранялось снижение показателей нагрузки давлением, что является исключительно важным достоинством фармакотерапии, так как свидетельствует об уменьшении риска поражения «органов-мишеней», а также развития ассоциированных с АГ заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Вариабельность отражает все колебания АД в течение определенных промежутков времени. Высокая вариабельность АД является независимым фактором риска поражения «органов-мишеней», поэтому нормализация данного показателя рассматривается как одна из основных задач антигипертензионной терапии [8-10,13]. У большинства больных до лечения показатели вариабельности были в пределах нормы, в отдельной же группе, включавшей 8 человек с повышенной вариабельностью САД, на фоне лечения отмечено снижение показателя до нормальных величин. Анализ результатов лечения на 48-й нед выявил, что у 9 лиц с повышенной вариабельностью ДАД произошло достоверное снижение этого показателя за 24 ч и день. У пациентов с нормальными значениями вариабельности прием препарата не влиял на колебания АД.

Позитивным моментом в лечении эгилоком ретард явилось достоверное снижение ПАД, с величиной которого более 50 мм рт.ст. коррелирует частота органных поражений и неблагоприятный прогноз заболевания [8,10].

Несомненный научный и практический интерес представляет анализ исходного уровня симпатического статуса у больных АГ и влияния на него длительной терапии селективным в-блокатором. Общепризнанным критерием адекватности дозировки в-блокатора является ЧСС, динамика которого не дает, однако, полной информации о характере и структуре автономного баланса. Для этого могут быть использованы хорошо изученные показатели ВРС, определяемые при 24-часовом холтеровском мониторинге ЭКГ [14-16]. Достаточно данных, свидетельствующих об их стабильности и плацебо независимости, в связи с чем они хорошо подходят для оценки эффективности терапии. Как показали результаты настоящего исследования, больные АГ весь-

ма неоднородны по вегетативному статусу, что отражает, вероятно, различия в патогенетических механизмах развития и становления гипертензии. У части больных имелись явные признаки вегетативного дисбаланса с явлениями гиперсимпатикотонии. Длительное применение эгилока ретард привело в этой группе пациентов к отчетливой положительной динамике показателей ВРС, что свидетельствует о снижении симпатических влияний на сердце и другие органы и системы.

Значительная часть больных прекращает прием антигипертензивных препаратов уже в первый год после начала лечения [3]. В настоящем исследовании только 5 (17%) пациентов отказались от систематической терапии из-за низкой приверженности лечению, что дает основания говорить о серьезных резервах в решении проблемы приверженности постоянной терапии АГ. Методика организации настоящего исследования позволяет выделить некоторые из них.

Поскольку больные не несли расходов по приобретению препаратов, нивелировалась основная [4] причина отказа от лечения – недостаток денежных средств. Умеренная АГ нередко имеет асимптомное течение и не влияет явно на качество жизни. Поэтому для преодоления гипогнозивного отношения к лечению требуется активная разъяснительная работа, что и было реализовано в форме семинаров, проводившихся непосредственно на предприятии. Выбор в качестве базового средства эгилока ретард позволил аргументированно опровергнуть распространенные заблуждения, в частности, о том, что длительное применение препарата может негативно сказаться на состоянии здоровья, а риск так называемого «привыкания» превысит возможную пользу. Систематический контроль состояния больных на протяжении 48 нед включал регулярное измерение АД на рабочем месте, ведение дневников самоконтроля, телефонное мониторингирование.

В ходе исследования выяснилось, что предпочтительнее начинать лечение эгилоком ретард со средних терапевтических доз, а повышение приверженности достигается снижением дозы препарата до минимальной, позволяющей стабильно контролировать АД, особенно при длительной терапии. Этот факт был отмечен и J.S. Cohen [17].

Многочисленными исследованиями показано, что приверженность лечению явно коррелирует с кратностью приема лекарственного средства. Поэтому совершенствование технологии производства антигипертензивных средств направлено на создание препаратов с длительностью терапевтического эффекта 24 ч и более. Представленные в настоящей работе результаты анализа СМАД свидетельствуют, что эгилок ретард относится к препаратам, обладающим

подобными свойствами, так как обеспечивает при однократном приеме в индивидуально подобранной дозе достижение целевых значений САД и ДАД на протяжении суток у 68% больных.

Любые даже незначительно выраженные нежелательные явления, сопровождающие гипотензивную терапию, могут ухудшить самочувствие больного и вызвать отказ от лечения [18]. Напротив, улучшение качества жизни, исчезновение симптомов, обусловленных высоким АД, успешно мотивируют больных к приему лекарственного средства, что подтверждается, в частности, представленными выше результатами. Мы не наблюдали случаев отказа от лечения, спровоцированных появлением или усугублением негативной симптоматики на фоне монотерапии эгилоком ретард или комбинациями, включавшими этот препарат. Таким образом, эгилок ретард позволяет успешно решать одну из ключевых задач рациональной фармакотерапии АД – формирование высокой приверженности постоянному длительному лечению.

## Выводы

1. Эгилок ретард является высокоэффективным средством лечения мягкой и умеренной АГ. По данным СМАД, 48-недельная терапия эгилоком ретард и комбинациями препаратов, включающими эгилок ретард, достоверно снижает САД, ДАД, пульсовое АД, ВАД, ИВ по САД и ДАД, двойное произведение в течение суток.
2. Длительная терапия эгилоком ретард у больных АГ с явлениями гиперсимпатикотонии по данным оценки вариабельности сердечного ритма сопровождается гармонизацией вегетативных влияний на сердце.
3. Успешное решение проблемы формирования высокой приверженности больных АГ к лечению включает комплекс мероприятий, в числе которых хорошо аргументированный выбор лекарственного средства занимает ведущее место.

## Литература

1. Wood D, De Bcker G, Faergeman O, et al. For the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention: European Society, European Society of hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
2. World Health Organisation (2003): Adherence to long-term therapies, evidences for action. - Geneva.
3. Гуревич К.Г. Комплаенс больных, получающих гипотензивную терапию. *Качественная клиническая практика* 2003; 4:53-58
4. Белоусов Ю.Б., Шляхто Е.В., Леонова М.В. и др. Окончательные результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в РФ от имени аналитической группы исследования ПИФАГОР. *Артериальная гипертензия*. 2004. Т.10. 4:185-193
5. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни (эссенциальной гипертензии). *Руководство по артериальной гипертензии под ред. акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е.Чазовой.* – М.: Медиа Медика, 2005:41-61
6. Yulius S, Krause L, Schork N et al. Hyperkinetik borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Y Hypertens* 1991; 9:77-84.
7. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии. М: Медицина, 1998:45
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М; 1999:234.
9. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000: ключевые аспекты диагностики и дифференциальной диагностики, профилактики, клиник и лечения. Под ред. чл-корр РАМН В.С. Моисеева М. 2001:208
10. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии: М; 1998:56.
11. Олейников В.Э., Буданова В.А., Кулюцин А.В., Белоусов Ю.Б. Эффективность Эгилока ретард и его влияние на вариабельность сердечного ритма при мягкой и умеренной артериальной гипертензии. *Фарматека*. 2005:20(115):113-118.
12. Bigger J.T. Jr. The electrical activity of the heart. In: "Hurst's heart" 8-th ed. 1994
13. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия. *Справочное руководство по диагностике и лечению.* – М. -1999.
14. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания (ч 1). *Кардиология* 1997; 2: 61-67
15. Akselrod S. Components of heart rate variability: basic studies. From: Malik M., Gamm AJ (eds.): *Heart rate variability*. Armonk, NY: Future Publishing Company, Inc., 1995: 147-160.
16. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use.* *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381
17. Cohen J.S. *Arch Intern Med* 2001; 161 (6): 880-5
18. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. *Качественная клиническая практика* 2003:4: 59-66.