

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТОМ С АНАЛИЗОМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин

Кафедра терапии, Медицинский институт Пензенского государственного университета

Лечение больных эссенциальной гипертонией 1-2 степени метопролола тартратом с анализом variability ритма сердца

В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин

Кафедра терапии, Медицинский институт Пензенского государственного университета

Цель. Оптимизация терапии у больных артериальной гипертонией 1-2 степени с учетом показателей variability ритма сердца (BPC) и эффективности 96-недельного применения пролонгированной формы метопролола тартрата (Эгилока ретард).

Материал и методы. 33 больным мягкой и умеренной АГ назначали Эгилек ретард, доза которого подбиралась индивидуально методом титрования от 50 до 200 мг/сут. Если достичь целевого уровня АД не удавалось, добавляли гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут. Суточное мониторирование АД и ЭКГ с анализом BPC проводили до лечения, через 24, 48 и 96 недель, эхокардиографию - через 48 и 96 недель. Качество жизни оценивали по 4-х балльной шкале.

Результаты. Через 96 недель продолжали прием препарата 20 человек (60,6%). Причем монотерапия обеспечивала достижение целевых значений АД у 13 пациентов (65%), комбинированная - у 7 (35%). Высокая приверженность лечению обусловлена не только высокой антигипертензивной эффективностью, стабильно сохраняющейся на протяжении 96 недель, отсутствием побочных эффектов, улучшением качества жизни, но и подбором оптимальной терапии с учетом показателей BPC. Предложено деление больных на группы с высокими, нормальными и низкими значениями BPC. Труднее всего достичь целевого уровня АД удавалось в подгруппе с низкой BPC, где комбинированную терапию назначали в 62% случаев ($p < 0,05$). Отмечали уменьшение ремоделирования сердца, заключавшееся в нормализации диастолической функции у 7 больных с ее нарушением. Кардиопротективное действие было более выражено при длительном применении Эгилока ретард.

Заключение. Длительная терапия Эгилеком ретард способствует не только повышению качества жизни, но и обеспечивает прогностически значимое кардиопротективное действие. Терапия бета-блокатором может быть оптимизирована с помощью анализа BPC.

Ключевые слова: метопролола тартрат, артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, variability ритма сердца.

РФК 2007;3:27-32

Treatment of patients with essential hypertension 1-2 grade with metoprolol tartrate and analysis of heart rate variability

V.E. Oleinikov, V.A. Budanova, A.V. Kulyutsin

Chair of therapy, Medical Institute, Pensa State University

Aim. Optimization of therapy in patients with arterial hypertension (HT) 1-2 grade considering heart rate variability (HRV) and efficacy of metoprolol tartrate in long-acting presentation (Egilok retard) during 96 weeks of usage.

Material and methods. 33 patients with mild to moderate HT were treated with Egilok retard. Doses were titrated from 50 to 200mg\daily. If the target level of blood pressure (BP) wasn't reached, hydrochlorothiazide (12,5-25 mg\daily) was added. Ambulatory BP and ECG monitoring with HRV analysis were carried out before start and after 24, 48, 96 weeks of therapy, echocardiography - after 48 and 96 weeks. Life quality was estimated by four-grade scale.

Results. After 96 weeks 20 patients continued this therapy (60,6%). Monotherapy provided of BP target level in 13 patients (65%), combined therapy - in 7 (35%). The high patient compliance to the treatment was based on considerable and stable antihypertensive effect, absence of side effects and improvement of life quality during 96 weeks as well as consideration of HRV type. It was suggested to split patients in groups with high, normal and low levels of HRV. It was mostly difficult to reach BP targets in patients with low HRV level. They took combined therapy in 62% ($p > 0,005$). 7 patients demonstrated normalization of disturbed diastolic function which means heart remodelling regress. The longer therapy with Egilok retard showed more significant cardioprotective effect.

Conclusion. Long-term therapy with Egilok retard provides improvement of life quality and significant cardioprotective effect. Beta-blocker therapy can be optimized by consideration of HRV patient type.

Key words: metoprolol tartrate, arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, heart rate variability

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:27-32

Артериальная гипертония (АГ) остается мировой неинфекционной пандемией. Цель государственной программы по борьбе с АГ – снижение заболеваемости, инвалидизации и смертности от осложнений, связанных с данной патологией. Добиться этого предполагается, прежде всего, за счет раннего выявления лиц, страдающих артериальной гипертонией, лечения, обеспечивающего эффективный контроль артериального давления, и постоянного наблюдения за результатами терапии.

Оптимизация индивидуального подбора антигипертензивных препаратов при разных патогенетических формах заболевания весьма актуальна в современной гипертензиологии. Концепция терапии гипертонической

болезни основана на понимании эссенциальной гипертонии как сложного комплекса вегетативных, гуморальных, метаболических нарушений, среди которых важное место занимает дисбаланс вегетативной регуляции [1,2].

Замечательным свойством бета-адреноблокаторов является не только способность стабилизировать уровень артериального давления (АД) на целевых значениях, но и достоверно улучшать отдаленный прогноз больных. Количественная оценка влияния β -адреноблокаторов на вегетативный статус больных представляет научный и практический интерес.

Цель исследования – оценка клинической эффективности 96-недельного применения Эгилока ретард

и оптимизации подбора антигипертензивной терапии с учетом показателей вариабельности ритма сердца (BPC).

Материал и методы

В исследование были включены 33 пациента с АГ 1-2 степени, со средним (63,6%), высоким (27,3%) и низким (9,1%) риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ВНОК, 2004). Критериями включения были: 1) возраст от 30 до 70 лет; 2) $140 < \text{систолическое АД} < 180$ и/или $90 < \text{диастолическое АД} < 110$ мм.рт.ст.; 3) подписанное информированное согласие. Критерии исключения: 1) симптоматические АГ; 2) нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда в течение последних 6 мес.; 3) нестабильная стенокардия; 4) застойная сердечная недостаточность; 5) синдром слабости синусового узла; 6) синоатриальная и атриовентрикулярная блокада 2-3 ст.; 7) инсулинзависимый сахарный диабет.

Исследуемая группа, представлявшая собой организованную популяцию работников предприятия, состояла из 15 мужчин и 18 женщин в возрасте от 40 до 59 лет, (средний возраст $46,1 \pm 1,8$ лет) с длительностью заболевания от 1 года до 30 лет (в среднем $8,4 \pm 1,5$ года). Исследование было реализовано в рамках добровольного медицинского страхования.

Офисное (клиническое) АД (АДкл) вычисляли как среднее из 3-х измерений на каждой руке в положении сидя после 5-15-мин отдыха. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью аппарата BP Lab («Петр Телегин», Россия). Устанавливали следующие интервалы регистрации АД: днем – через каждые 15 минут, во время сна – через каждые 30 мин. Заданные нормальные значения АД соответствовали в период бодрствования $< 135/85$ мм рт. ст., в период сна $< 120/70$ мм рт. ст. (по Е.О. Brien и J.Staessen) [3,4]. При СМАД оценивали усредненные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД), среднего АД (АДср), ЧСС в разные периоды суток. Также оценивали гипертоническую нагрузку по индексу времени (ИВ) – процент измерений АД, превышающих пороговые значения (днем > 140 и 90 мм рт.ст., в период сна > 120 и 80 мм рт. ст.) [5]; вариабельность АД (ВАД) как стандартное отклонение от средних величин (за день и ночь), для САД в дневное и ночное время 15 мм рт.ст., для ДАД – 14 мм рт.ст. днем и 12 мм рт.ст. ночью [5].

Выраженность двухфазного ритма оценивали по степени ночного снижения АД (СНС) или суточному индексу (СИ), который рассчитывали как разницу между среднедневными и средненочными показателями, выраженному в процентах к среднедневным показателям. В зависимости от СНС и типов суточных кривых АД выделяли следующие группы больных: *dippers*, *non-dip-*

pers, *over-dippers*, *night-peakers* [2,5]. Для характеристики утренней динамики АД использовали максимальную величину утреннего подъема (ВУП) АД в ранние утренние часы, время (t) и скорость утреннего подъема (СУП). Пульсовое АД расценивали как повышенное при значениях больше 53 мм рт.ст. [6]. Двойное произведение (ДП), отражающее нагрузку на сердечно-сосудистую систему, рассчитывали по формуле $\text{АД} \cdot \text{ЧСС} / 100$ [4].

Критерием эффективности терапии по АДкл считали достижение целевых уровней АД: САД < 140 , ДАД < 90 мм рт. ст.; по данным СМАД, соответственно, САД и ДАД 135 и 85 мм рт.ст. для дневного и 120 и 70 мм рт.ст. для ночного времени [3,4,7].

Качество жизни оценивали методом анкетирования по шкале периодичности и выраженности клинических симптомов от 1 до 4 баллов.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с использованием аппаратного комплекса «Астрокард®» («Медитек», Россия). Изучали показатели BPC, рекомендованные к практическому применению при анализе 24 часовых записей [8]: Mean NN, SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD, pNN50.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате «Aloka 4000 Plus» с помощью мультитемпературного датчика $2,5/3,5/4,0$ мГц. Определяли показатели систолической и диастолической функции сердца, рекомендованные Американским эхокардиографическим обществом [9]. Скорость и характер внутрисердечного кровотока оценивали методом доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме с расчетом общепринятых показателей. Оценку степени нарушения диастолической функции ЛЖ проводили согласно рекомендациям R.F. Nishimura [10].

Метопролола тартрат (Эгилок ретард®, Egis, Венгрия) назначали после 2-недельного отмывочного периода с начальной дозы 50 мг/сут до максимальной 200 мг/сут. Титрование дозы Эгилока ретард проводили на 2, 4, 8 и 12 неделях до достижения целевых значений офисного АД. При недостаточном гипотензивном эффекте добавляли гидрохлортиазид $12,5-25$ мг/сут. Для достижения равномерного антигипертензивного действия в течение суток по результатам контрольного 24-недельного СМАД 9 пациентам требовался двукратный прием препарата [11].

Результаты

Через 48 нед продолжали прием препарата 22 пациента (66,7%). Монотерапия обеспечивала достижение целевых значений АД у 15 человек (68,2%) при средней дозе метопролола $120 \pm 5,7$ мг, комбинированная – у 7 (31,8%) в дозе $135,7 \pm 9,8$ мг.

Через 96 нед лечение продолжали 20 человек (60,6%), причем монотерапия была эффективна у 13 пациентов (65%), комбинированная – у 7 (35%).

За период 48 нед из исследования выбыли 11 человек. У 7 из них причиной была низкая приверженность лечению, обусловленная бессимптомным течением заболевания; у 4 больных – неэффективность проводимой терапии, лабильность АД, частые кризовые состояния. В интервале 48-96 недель из исследования выбыли 2 человека из-за возникших осложнений в течении АГ и смены места жительства.

При клиническом измерении АД и ЧСС у 18% пациентов после коррекции дозы до 150 мг/сут (на 4-й неделе) и назначения комбинированной терапии у 18% больных (на 8-й неделе) в целом по группе САД снизилось на 10,3%, ДАД – на 15,8%, ЧСС – на 15,1%.

Терапия метопрололом достоверно уменьшала выраженность проявлений, снижающих качество жизни (рис. 1).

СМАД дает представление о суточном профиле АД (табл. 1). На 96-й неделе среднесуточное САД снизилось на 9,9 мм рт.ст. ($p<0,05$), САД в дневные и ночные часы – на 10,5 и 6,7 мм рт.ст. соответственно ($p<0,05$). Отмечено также статистически значимое снижение среднесуточного ДАД на 5,4 мм рт.ст., среднедневного – на 7,6 ($p<0,05$), средненочного – на 2,8 мм рт.ст.

Показатель нагрузки давлением (ИВ) под влиянием метопролола через 96 нед претерпел существенные изменения для САД и ДАД. ИВ САД 24 ч уменьшился на 25,5% ($p<0,05$), причем в дневные часы – на 18,4% ($p<0,05$), в ночное время – на 29,0% ($p<0,05$). Суточный ИВ ДАД снизился на 36,6% ($p<0,05$). При этом ИВ ДАД в дневное время уменьшился на 22,8% ($p<0,05$), в ночные часы – на 14,3% ($p<0,05$).

Через 48 нед статистически значимую динамику имели показатели ВАД САД и ДАД за отдельные периоды суток у лиц с повышенными ее значениями, которая сохранялась и через 96 нед приема препарата.

Анализ исходного значения ПАД в целом по группе свидетельствует об умеренном повышении этого показателя, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний. Положительным моментом в лечении Эгилоком ретард явилось достоверное снижение среднего пульсового давления.

На фоне лечения в целом по группе отмечено достоверное уменьшение максимальных значений САД и ДАД в утренние часы на протяжении 96-недельного прие-

Таблица 1. Динамика показателей СМАД на фоне лечения эгилоком ретард (М±SD)

Показатель	До лечения	На фоне лечения	
		48 недель	96 недель
24 часа			
САД, мм рт.ст.	135,3±10,3	124,0±7,7***	125,4±9,5*
ДАД, мм рт.ст.	86,5±6,9	78,5±7,1***	81,1±10,6*
ИВ САД, %.	48,1±30,0	19,5±17,6**	22,6±22,0*
ИВ ДАД, %.	55,0±27,2	25,4±19,1***	18,4±22,8**
ПАД, мм рт.ст.	50,2±7,7	46,5±5,6*	46,0±5,9*
АДср, мм рт.ст.	104,1±10,2	96,1±7,8*	96,4±7,7*
ЧСС, уд/мин	76,4 (73;80)	66,5±7,3***	66,9±6,9****
ДП	104,6±12,6	83,7±10,8***	84,2±10,3***
День			
САД, мм рт.ст.	138,5±10,1	125,9±8,9****	128±10,1**
ДАД, мм рт.ст.	89,4±6,6	80,2±7,8**	81,8±7,1**
ИВ САД, %.	47,0±28,1	23,8±32,2**	28,6±29,1*
ИВ ДАД, %.	53,7±26,2	18,1±21,0***	30,9±24,0*
ПАД, мм рт.ст.	50,0±7,3	46,6±6,0****	46,0±6,5*
АДср, мм рт.ст.	106,9±9,4	98,1±9,6*	97,8±8,3*
ВАД САД	17,0±3,3	12,5±3,1	12,7±4,7
ВАД ДАД	13,3±3,1	9,4±2,1	9,7±2,9
ЧСС, уд/мин	79,7±7,1	68,3±8,5***	68,9±8,2***
ДП	111,0±12,9	87,6±13,2**	88,3±12,1*
Ночь			
САД, мм рт.ст.	125,3±13,2	119,4±8,4*	118,6±11,3*
ДАД, мм рт.ст.	77,8±8,9	73,5±6,1*	75,0±8,2
ИВ САД, %.	52,9±38,1	29,1±27,5**	23,9±24,2*
ИВ ДАД, %.	58,6±32,0	37,2±26,5*	44,3±29,9*
ПАД, мм рт.ст.	48,0±7,8	46,5±6,0**	46,2±6,8***
АДср, мм рт.ст.	96,3±12,0	91,2±8,3	92,7±9,1
ВАД САД	11,4±4,1	8,3±2,3*	7,9±1,5*
ВАД ДАД	10,0±3,5	6,9±2,9*	7,2±1,6*
ЧСС, уд/мин	66,6±5,8	63,9±8,2*	61,6±5,9**
ДП	85,1±13,6	74,9±8,9**	46,2±6,8**
Указаны достоверные различия с показателями до лечения – *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; ****p<0,0001			

Указаны достоверные различия с показателями до лечения – * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$

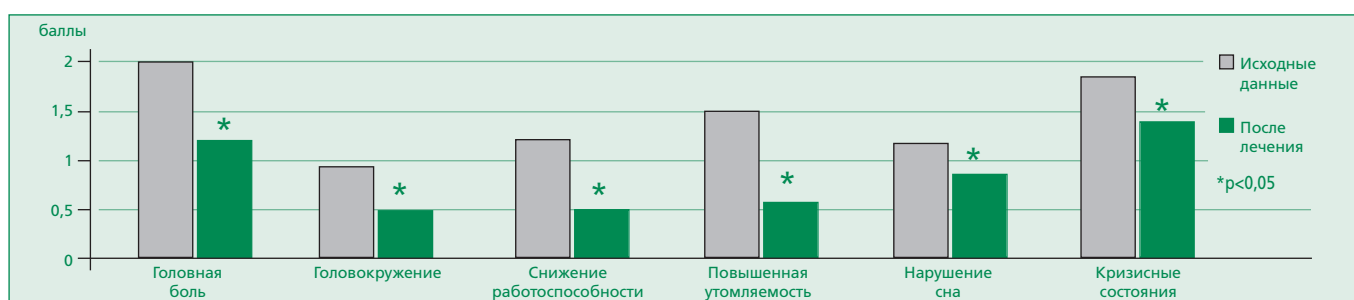


Рис. 1. Динамика показателей качества жизни на фоне лечения Эгилоком ретард.

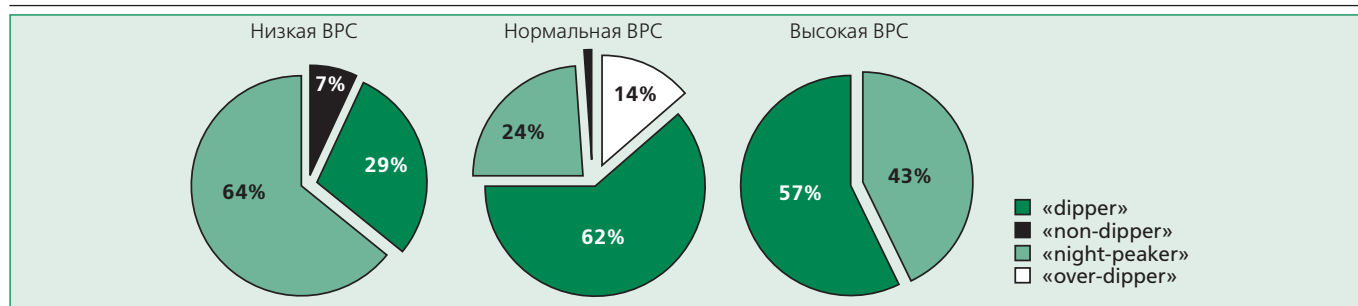


Рис. 2. Суточный профиль АД в подгруппах с разным уровнем ВРС.

ма препарата. Следует отметить, что изначально в целом по группе были умеренно повышены показатели СУП САД, ДАД и ВУП ДАД. Достоверную динамику наблюдали только для ВУП ДАД на 48-й неделе приема препарата, она сохранялась и на 96-й неделе. СУП ДАД уменьшалась на 21,8%, СУП САД не претерпела существенных изменений. Через 96 нед отмечалось восстановление двухфазного ритма АД, заключающееся в увеличении лиц с суточным профилем «dippers» (с 32 до 56%) и уменьшении числа больных с патологическим суточным профилем.

Это происходило в результате преимущественного действия препарата на уровень АД ночью у больных с недостаточным снижением АД в ночные часы (non-dipper). Так, САД снизилось с $131,6 \pm 4,0$ до $115,2 \pm 2,8$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$) на 24-й неделе и до $110,2 \pm 3,0$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$) на 96-й неделе; ДАД – с $83,1 \pm 2,4$ до $74,2 \pm 2,1$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$) через 24 нед и до $74,6 \pm 2,0$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$) на 96-й неделе.

В настоящем исследовании больные АГ были разделены на подгруппы с высокой, нормальной и низкой ВРС. В основу деления положены 5 показателей временного анализа ВРС: SDNN, SDANN, SDANNi, rMSSD, pNN50, значения которых рассчитывались по суточной записи ЭКГ. За нижнюю и верхнюю границы нормы приняты 5% и 95% процентиля распределения показателей в контрольной группе, которая состояла из 54 здоровых добровольцев. Пациента относили в подгруппу с нормальной ВРС, если хотя бы 3 из 5-ти показателей находились в пределах указанного интервала контрольной группы. Если 3 показателя и более превышали значения контрольной группы, пациента относили в подгруппу с высокой ВРС и в подгруппу с низкой ВРС, если значения 3-х и более показателей были ниже, чем в группе контроля.

Менее половины больных (39%) имели снижение ВРС в сравнении с контрольной группой. Остальные пациенты либо не отличались по показателям ВРС от группы здоровых (35%), либо имели более высокие значения ВРС (26%). Подгруппы не имели статистически значимых отличий по известным факторам риска и длительности заболевания.

Анализ показателей СМАД выявил различный СИ САД в подгруппах больных АГ с нормальной, высокой и низкой ВРС соответственно: 15%, 12%, 8% ($p < 0,05$).

Рис. 2 демонстрирует распределение больных с различными типами суточных кривых в подгруппах с разным уровнем ВРС.

Наиболее благополучным распределение больных по суточному профилю АД было в подгруппе с нормальной ВРС: «dipper» 62%; «non-dipper» 24%; «over-dipper» 14%. Самым неблагоприятным было распределение больных по суточному профилю АД в подгруппе с низкой ВРС: «dipper» 29%; «non-dipper» 64%; «night-peaker» 7%. Подгруппа с высокой ВРС занимала промежуточное значение: «dipper» 57%; «non-dipper» 43%. Остальные показатели СМАД достоверно не отличались в выделенных подгруппах.

Исходные значения показателей временного анализа ВРС в выделенных подгруппах приведены в табл. 2.

На фоне терапии Эгилоком ретард у больных с нормальной ВРС отмечена достоверная динамика следующих показателей ВРС: MeanNN увеличился на 14% ($p < 0,001$), ModeNN – на 27% ($p = 0,005$), что отражает известный отрицательный хронотропный класс-эффект данной фармакологической группы. Показатель SDNNi увеличился на 11% ($p = 0,007$), RMSSD – на 40% ($p = 0,01$), pNN50 – на 138% ($p = 0,003$), что связано с общим увеличением ВРС под действием Эгилока ретард. В подгруппе с низкой ВРС достоверно увеличились следующие показатели: MeanNN на 9% ($p < 0,001$), ModeNN на 19% ($p < 0,001$), SDNNi увеличился на 10% ($p < 0,001$), RMSSD – на 40% ($p < 0,001$), pNN50 – на 112% ($p = 0,001$). Выявленная динамика повторяет направленность изменений в подгруппе с нормальной ВРС, однако в данной подгруппе не отмечено достоверных изменений SDNN и SDANN, последнее объясняется, вероятно, меньшей чувствительностью этих пациентов к Эгилоку ретард либо более выраженными нарушениями в системе нейрогуморальной регуляции.

В подгруппе с высокой ВРС отмечена наименее выраженная динамика по сравнению с двумя другими подгруппами больных. Так, показатель MeanNN увеличился на 12% ($p = 0,01$), RMSSD – на 20% ($p = 0,04$), pNN50 – на 22% ($p = 0,02$). SDNN, SDNNi, SDANN, ModeNN достоверно не изменились.

Таким образом, длительное лечение Эгилоком ретард привело к достоверному увеличению большинства показателей временного анализа ВРС. Важно отметить,

Таблица 2. Количественная характеристика ВРС у больных АГ в разных подгруппах до лечения

Показатель	Группа									Уровень значимости		
	Нормальная ВРС (1)			Низкая ВРС (2)			Высокая ВРС (3)					
	Me	Q25%	Q75%	Me	Q25%	Q75%	Me	Q25%	Q75%	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
MeanNN, мс	809	772	827	737	700	808	886	849	991	0,007	0,001	0,004
SDNN, мс	140	127	150	113	96	137	180	167	200	0,003	0,001	0,003
SDNNi, мс	55	49	60	38	32	43	67	65	74	0,001	0,001	0,001
SDANN, мс	126	117	143	103	92	131	156	148	181	0,021	0,001	0,006
RMSSD, мс	27	24	32	15	13	19	46	39	48	0,001	0,001	0,001
pNN50, %	6,3	4,8	10,7	1,3	0,5	2,02	17,4	12,4	20,8	0,001	0,001	0,001
ModeNN, мс	743	706,5	852,5	725	673	856	791	710	1047	0,389	0,074	0,219

Me – медиана, Q25%, Q75% – нижний и верхний квартили

что повышение абсолютных значений показателей ВРС имело место в каждой из анализируемых подгрупп. В то же время относительный прирост показателей существенно зависел от исходного уровня ВРС и был максимальным в подгруппе с нормальной ВРС, средним в подгруппе с низкой ВРС и минимальным в подгруппе с высокой ВРС. В этом проявляется гармонизирующий эффект препарата на вегетативный тонус.

При изучении взаимосвязи гипотензивного эффекта Эгилока ретард с уровнем ВРС у больных АГ обнаружено, что в подгруппе с нормальной ВРС для достижения целевых значений АД требуется наименьшая средняя доза метопролола (110 мг/сут) и реже, чем в других подгруппах, необходима комбинированная терапия (у 15% больных, $p < 0,05$). В подгруппе с высокой ВРС средняя суточная доза метопролола составила 138 мг, а комбинация с гидрохлортиазидом применялась у 25% больных ($p < 0,05$). Труднее всего целевой уровень АД достигался в подгруппе с низкой ВРС. Здесь не только чаще приходилось использовать комбинацию антигипертензивных препаратов (62% больных), но и доза метопролола в виде монотерапии была самой высокой – 220 мг/сут ($p < 0,05$).

При эхокардиографическом исследовании до лечения у 7 (21,2%) пациентов отмечено нарушение раннего диастолического наполнения, увеличение кровотока во время предсердной систолы, уменьшение отношения Е/А и увеличение времени изоволюмического расслабления (ВИВР) (табл. 3).

Возраст пациентов с диастолической дисфункцией ($54,6 \pm 0,9$ лет) превышал ($p < 0,05$) средний возраст по группе в целом. Они достоверно отличались также более длительным анамнезом артериальной гипертонии ($12,6 \pm 3,6$ лет) по сравнению со значением по группе ($8,4 \pm 1,5$ лет). У всех пациентов с диастолической дисфункцией диагностирована АГ 2 степени, соответственно, выше были показатели САД_{кп} ($154,8 \pm 2,9$ мм рт.ст.) и ДАД_{кп} ($102,7 \pm 1,8$ мм рт.ст.).

На фоне лечения метопрололом тартратом достоверно увеличивалась фракция быстрого наполнения (Ve) на 12,2% и уменьшалось ВИВР на 11,4%, при этом отмечена тенденция к уменьшению скорости пика А на 4,7% и, соответственно, увеличивалось соотношение Ve/Va.

Обсуждение

Эгилок ретард относится к группе кардиоселективных β -адреноблокаторов пролонгированного действия. Настоящее исследование продемонстрировало минимальную выраженность побочных эффектов при 96-недельном применении препарата. Для достижения равномерного антигипертензивного действия на протяжении суток необходим индивидуальный подбор дозы и кратности приема Эгилока ретард под контролем СМАД. Проведение повторного мониторингирования АД целесообразно как на начальном этапе лечения, так и для оценки эффективности длительной терапии. Анализ важнейших показателей СМАД за период 48-96-недельного лечения показывает не только стабиль-

Таблица 3. Показатели трансмитрального кровотока у больных с первым типом нарушения диастолической функции левого желудочка ($M \pm SD$), p – уровень значимости

Показатель	До лечения	На фоне лечения			
		48 недель	P_{0-48}	96 недель	P_{0-96}
Ve, м/с	$0,65 \pm 0,19$	$0,74 \pm 0,22$	0,02	$0,75 \pm 0,17$	0,04
Va, м/с	$0,64 \pm 0,12$	$0,61 \pm 0,17$	0,4	$0,63 \pm 0,11$	0,65
Ve/Va	$1,01 \pm 0,33$	$1,23 \pm 0,25$	0,09	$1,2 \pm 0,27$	0,06
ВИВР, мс	$98,1 \pm 8,6$	$86,9 \pm 12,8$	0,11	$85,1 \pm 7,6$	0,01

ность антигипертензивного действия за отдельные периоды суток, но и клинически значимое улучшение их при длительном применении препарата. Это, очевидно, связано с отсутствием феномена «ускользания эффекта», характерное для β -адреноблокаторов.

Необходимо отметить, что на фоне снижения среднесуточного АД метопролол оказывал более выраженное антигипертензивное действие в дневные часы, даже при двукратном приеме. Аналогичные результаты, полученные и в других исследованиях [2,4], можно объяснить преобладанием симпатической активности, на коррекцию которой и направлено в значительной мере действие β -блокаторов, в дневное время суток. Вместе с тем, в группе больных с «ночной» гипертензией Эгилек ретард приводил к отчетливому и нарастающему со временем уменьшению АД в ночные часы, что обуславливало увеличение числа пациентов с суточным профилем «dipper».

Как известно, ранний утренний подъем АД рассматривается в качестве триггера сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. Поэтому выявленное в настоящем исследовании положительное влияние на показатели утренней динамики САД и ДАД следует расценивать как позитивный момент лечения Эгилеком ретард.

Современные требования к антигипертензивным препаратам включают сохранение нормальной и снижение повышенной вариабельности АД. Эгилек ретард отвечает изложенному требованию, так как способствует нормализации ВАД САД и ДАД у лиц с повышенными ее значениями и не изменяет нормальные колебания АД за отдельные периоды суток.

Отмеченное во многих исследованиях отсутствие значительного нарушения систолической функции сердца на начальных стадиях АГ нашло подтверждение и в настоящей работе. Диастолическая дисфункция может предшествовать развитию гипертрофии левого желудочка, обуславливая развитие недостаточности кровообращения даже при нормальной систолической функции [12,13]. Поэтому выбор антигипертензивного средства, позитивно влияющего на диастолическую дисфункцию левого желудочка, является фактором профилактики сердечной недостаточности. Как установлено, Эгилек ретард способствовал регрессу ремоделирования сердца, заключающемуся в нормализации диастолической функции, причем эффект явно коррелировал с длительностью применения препарата.

Длительная терапия Эгилеком ретард сопровождалась уменьшением симпатических влияний на миокард и усилением вагусного контроля сердечной деятельности. Выявлено гармонизирующее влияние препарата на уровень ВРС, проявляющееся в максимальном приросте вариабельности у пациентов с исходно низким уровнем ВРС и в минимальном повышении показателей у больных с высокими значениями до лечения.

Кроме того, учет уровня ВРС у больных АГ позволяет оптимизировать подбор режима стартовой терапии β -блокатором путем идентификации пациентов с потребностью в моно- или комбинированной терапии. Это способствует быстрому достижению целевого уровня АД и повышению приверженности больных систематическому выполнению рекомендаций врача.

По современным представлениям, низкая приверженность лечению является основной причиной недостаточного контроля АД у большинства больных [15,16]. В настоящем исследовании отмечена достаточно высокая приверженность лечению АГ Эгилеком ретард, поскольку спустя 96 нед продолжает лечение 60,6% больных из числа включенных в программу оздоровления на одном из предприятий. В литературе сообщается о более скромных показателях приверженности лечению при проведении гипотензивной терапии β -адреноблокаторами [14]. Существенное улучшение результатов объясняется, очевидно, воздействием на целевую группу работников предприятия с учетом важнейших факторов повышения приверженности со стороны врача, пациента, проводимой терапии, а привлечение администрации предприятия позволило реализовать программу в рамках системы добровольного медицинского страхования.

Литература

1. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение. СПб.: Фолиант, 2002.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. М., 2004.
3. O'Brien E, Staessen J. Normotension and hypertension defined by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press. 1995;4(5):266-82.
4. Staessen JA, Bieniaszewski L, Fagart R. Special feature: what is a normal blood pressure in ambulatory monitoring? Nephrol Dial Transplant. 1996;11(2):241-5.
5. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. Суточное мониторирование АД. Методические вопросы, под ред. Г.Г. Арабидзе и О.Ю. Атькова. М., 1997.
6. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. J Hypertens 1998;32:983-88.
7. Ивашкин В.Т., Кузнецова Е.И. Оценка риска при АГ и современные аспекты антигипертензивной терапии. РМЖ 1999;7(14):635-42.
8. 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;17:354-81.
9. Gang S., Feng W., Haibo R. The relationship between left ventricular hypertrophy, diastolic function and ambulatory blood pressure in patients with borderline hypertension. Chin Med J (Engl) 2000;113:17.
10. Rittoo D, Monaghan M, Sadiq T, et al. Echocardiographic and Doppler evaluation of left ventricular hypertrophy and diastolic function in black and white hypertensive patients. J Hum Hypertens 1990;4:113-5.
11. Олейников В.Э., Буданова В.А., Кулюшин А.В., Белоусов Ю.Б. Эффективность Эгилека Ретард и его влияние на вариабельность сердечного ритма при мягкой и умеренной артериальной гипертензии. Фарматека 2005;20:113-9.
12. White WB, Schulman P, Karimeddini MK, Smith VE. Regression of left ventricular mass is accompanied by improvement in rapid left ventricular filling following antihypertensive therapy with metoprolol. Am Heart J. 1989;117(1):145-50.
13. Wetzchewald D, Klaus D, Gararin G, et al. Regression of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive treatment - a comparison between felodipine and the combination of felodipine and metoprolol. J Intern Med. 1992;231(3):303-8.
14. Cramer JA. Consequences of intermittent treatment for hypertension: the case for medication compliance and persistence. Am J Manag Care. 1998;4:1563-8.
15. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. Качественная клиническая практика 2003;(4):59-66.
16. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г., и др. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2. Кардиология 2007;3: 38-47.