

Оценка гипотензивной и церебропротективной эффективности Эгилока ретард у пациентов с артериальной гипертензией и хронической гипертензивной энцефалопатией

Н.Л. Афанасьева, А.М. Русина, В.Ф. Мордовин
ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск, Россия

Резюме

Цель. Изучение гипотензивной и церебропротективной эффективности и переносимости метопролола длительного действия (Эгилек ретард, Egis, Венгрия). **Материалы и методы.** В исследование включено 47 пациентов с эссенциальной гипертензией I–II стадий без тяжелой сопутствующей патологии (25 мужчин и 22 женщины, средний возраст $51,7 \pm 10,6$ года). Метопролол длительного действия (Эгилек ретард, Egis, Венгрия) назначался 1–2 раза в день в суточной дозе 25–100 мг. Исходно и через 6 месяцев терапии всем пациентам проводились суточное мониторирование артериального давления (СМАД), магнитно-резонансная томография и контрастированная динамическая перфузионная спиральная рентгеновская компьютерная томография головного мозга с количественным расчетом показателей мозгового кровотока. **Результаты.** Эгилек ретард статистически значимо снижал артериальное давление по данным офисных измерений и СМАД. Выявлено нормализующее влияние Эгилока ретард на суточный профиль артериального давления у овер-дипперов и найт-пикеров. На фоне терапии Эгилеком ретард обнаружена положительная динамика субъективных и структурно-функциональных проявлений гипертензивной энцефалопатии у пациентов с артериальной гипертензией. Наблюдалась хорошая переносимость и отсутствие значимых изменений со стороны углеводного и липидного обменов на фоне терапии Эгилеком ретард. Обнаружено, что длительная терапия с использованием Эгилока ретард сопровождается церебропротективной эффективностью.

Ключевые слова: суточное мониторирование артериального давления, магнитно-резонансная томография головного мозга; Эгилек ретард.

Evaluation of antihypertensive and cerebroprotective efficacy of metoprolol-retard in patients with essential hypertension and hypertensive encephalopathy

N.L. Afanasieva, A.M. Rusina, V.F. Mordovin
Academic Institute of Cardiology, Tomsk, Russia

Resume

Aim. The study addresses antihypertensive and cerebroprotective effects of long acting metoprolol (Egiloc retard, Egis, Hungary). **Materials and methods.** 47 objects with I–II stages of hypertension without serious concomitant diseases (25 males and 22 females, average age $51,7 \pm 10,6$ years) were included. Long acting metoprolol was administered (Egiloc retard, Egis, Hungary) in a dose of 25–100 mg given 1–2 times per day. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), magnetic resonance tomography and dynamic contrast-enhanced perfusion computer scan of the brain with brain blood flow estimation were performed in all patients initially and after 6-month-therapy. **Results.** Egiloc retard showed a significant antihypertensive effect according to office and ABPM blood pressure. Egiloc retard normalizes 24-hour blood pressure profile in over-dippers and night-peakers. Subjective amelioration and improvement of functional and structural changes were found in hypertensive patients after 6-month therapy by Egiloc retard. Good tolerance and no significant abnormal changes of glucose and lipid metabolism were observed in patients taking Egiloc retard. It is also shown that Egiloc retard has the cerebroprotective effects.

Key words: 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, magnetic resonance tomography, Egiloc retard.

Статья поступила в редакцию: 25.02.09. и принята к печати: 27.02.09.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в развитых странах. Это обусловлено большой распространенностью и высоким риском сердечно-сосудистых

осложнений при АГ. В ряде многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований установлена несомненная связь между уровнем артериального давления (АД) и риском развития мозговых инсультов, ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе ин-

фаркта миокарда (ИМ), сердечно-сосудистой и общей смертности [1–2]. В России из-за болезней системы кровообращения ежегодно умирает около 1,3 млн. человек (56 % всех случаев смерти), из них в связи с болезнями сердечно-сосудистой системы на долю ИБС приходится 47 %, а цереброваскулярных заболеваний — 38 % [3].

Именно поэтому в отечественных рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2004 г. основной целью её лечения провозглашено максимально возможное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличение продолжительности жизни пациентов. Для достижения цели требуется коррекция модифицируемых факторов риска, защита органов-мишеней, и лечение сопутствующих заболеваний, и, самое главное, снижение артериального давления до целевого уровня [4]. В соответствии с Европейскими рекомендациями 2007 г. бета-блокаторы, наряду с тиазидными диуретиками, антагонистами кальция, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами ангиотензиновых рецепторов, подходят для инициации и поддерживающего антигипертензивного лечения, в монотерапии или в комбинации. По данным крупных многоцентровых исследований (STOP-Hypertension, MAPHY), лечение АГ с помощью бета-блокаторов уменьшает риск развития мозговых инсультов на 38 %, ИБС — на 16 %, сердечно-сосудистой смертности — на 21 % [6–7].

В исследовании INVEST у пациентов с АГ и ИБС (средний возраст — 65 лет) ателолол также не уступил другому пролонгированному антагонисту кальция — верапамилу СР — по влиянию на первичные (общая смертность, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) и вторичные точки (сердечно-сосудистая смерть, повторные госпитализации) [8].

Однако при выборе препарата для длительной гипотензивной терапии учитываются не только доказанное положительное влияние на отдаленный прогноз жизни пациентов, но и метаболическая нейтральность, хорошая переносимость и продолжительность действия препарата. Известно, что β_1 -селективные адреноблокаторы имеют существенные преимущества как по выраженности гипотензивного действия, так и по количеству побочных эффектов в сравнении с неселективными препаратами. Поэтому клиническое значение имеет степень селективности β -адреноблокаторов. Также установлена дополнительная клиническая значимость липофильных свойств β -адреноблокаторов: липофильные препараты обладают достоверным кардиопротективным действием и уменьшают смертность у больных, перенесших острый ИМ [9]. Кроме того, липофильные кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы (бисопролол, метопролол XL, карведилол) улучшают выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью [10]. Важное клиническое значение имеет продолжительность гипотензивного действия β -адреноблокаторов. Предпочтительны для длительной терапии больных с АГ препараты с большим периодом полувыведения ($T_{1/2}$), обеспечивающим стабильность гипотензивного действия в течение 24 ч. и более высокую комплаентность больных [11].

Среди большого числа различных антигипертензивных препаратов липофильный кардиоселективный β_1 -адреноблокатор метопролол наделен всеми необходимыми клинически значимыми свойствами.

Цель исследования

Изучение гипотензивной и церебропротективной эффективности и переносимости метопролола длительного действия (Эгилок ретард, Egis, Венгрия).

Материалы и методы

В исследование включено 47 пациентов (25 мужчин и 22 женщины) с эссенциальной гипертензией I–II стадий, 1–2 степени, без тяжелой сопутствующей патологии (средний возраст составил $51,7 \pm 10,6$ года, длительность АГ — $8,3 \pm 6,3$ года, офисные цифры АД — $164 \pm 19/96 \pm 9$ мм рт. ст., уровень глюкозы крови натощак был $6,0 \pm 0,7$ ммоль/л, уровень общего холестерина составлял $6,2 \pm 1,4$ ммоль/л, креатинин крови был $83,7 \pm 13,7$ мкмоль/л). Метопролол длительного действия (Эгилок ретард, Egis, Венгрия) назначался 1–2 раза в день в суточной дозе 25–100 мг в виде монотерапии или в комбинации с гипотиазидом (средняя эффективная доза препарата составила 56,2 мг/сут.). Доза препаратов подбиралась индивидуально методом титрования в течение первых 3-х месяцев лечения до достижения нормализации АД по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Исходно и через 6 месяцев терапии всем пациентам проводились опрос жалоб, измерение офисных цифр АД и пульса, СМАД, магнитно-резонансная томография (МРТ) и контрастированная динамическая перфузионная спиральная рентгеновская компьютерная томография (ДРКТ) головного мозга с количественным расчетом показателей мозгового кровотока.

Мониторирование АД осуществлялось системами полностью автоматического измерения артериального давления: SpaceLabs 90207 (SpaceLabs, Inc., USA), ABPM — 04 (Meditech, Hungary), CardioTens 0364 (Meditech Kft, Hungary), — в основе работы которых лежит осциллометрический метод измерения АД. Измерения проводились в течение 24 часов с интервалами 15 мин. во время бодрствования и 30 мин. в ночной период. Определялись следующие параметры: среднесуточные (24САД, 24ДАД), среднедневные (день САД, день ДАД), средненочные (ночь САД, ночь ДАД) величины систолического и диастолического АД, индексы времени для САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД в разные периоды суток, степень ночного снижения САД и ДАД (суточный индекс (СИ) для САД, СИ для ДАД). Ориентировочные нормальные значения АД днем составляли $< 135/85$ мм рт. ст., ночью — $120/70$ мм рт. ст. со степенью снижения АД в ночные часы 10–20 %.

МРТ исследование проводили на низкопольном магнитно-резонансном томографе «Magnetom-OPEN» («Siemens AG», Германия), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Исследование проводилось в двух плоскостях (аксиальной и фронтальной) в режимах T1 (TR = 450 ms, TE = 15 ms,

$\alpha = 70^\circ$) и T2 (TR = 6000 ms, TE = 117 ms). Толщина срезов составляла 5 мм. Анализ томограмм заключался в определении наличия МРТ-признаков внутричерепной гипертензии (ВЧГ), нарушения ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии. Признаками ВЧГ являлись: перивентрикулярный отёк (ПВО), расширение борозд коры головного мозга и субкортикальный отек (СКО). Нарушение ликвородинамики определялось в оценке размеров тел, передних и задних рогов боковых желудочков, тела третьего желудочка и субарахноидального пространства во фронтальной, парietальных и окципитальной областях.

ДРКТ выполнялась как последовательность еже-секундных томосрезов, толщиной по 5 мм, на уровне тел боковых желудочков и базальных ядер, в течение 40–45 сек. после болюсного введения рентгенконтрастного препарата (Визипак, «Никомед-Амершам», или Ультравист-370, «Шеринг-Байер»). При этом рентгенконтрастный препарат вводился в объеме до 50 мл, со скоростью 4–6 мл/сек. Непосредственно вслед за этим немедленно выполнялась статическая РКТ для оценки кровенаполнения, не меняя положения тела, на 60–75 сек. после введения контрастного препарата. На динамическом исследовании выделялась передняя мозговая артерия, обычно видимая на этих срезах из артериальных стволов лучше всего, и по изменению рентгенплотности (РП, ед. Хаунсфилда) изображения в ней строилась зависимость {РП-время}, которая затем при количественных расчетах мозгового кровотока использовалась в качестве входной артериальной функции. Кривые {РП-время} затем автоматически строились по всем точкам изображения. По результатам свертки входной артериальной функции и повоксельно полученных таким образом кривых {РП-время} были получены карты пространственного распределения регионального мозгового кровотока (рМК, в абсолютных физиологических единицах, как мл/мин./100 г ткани).

В частности, региональный мозговой кровоток (рМК, мл/мин./100 г ткани) рассчитывался исходя из очевидного соотношения среднего времени прохождения (СВП, сек.) болюса контраста через исследуемую область мозга и ее кровенаполнение и кровоток: $СВП = pMOK/pMK$. Поскольку в то же время величина рМОК соотносится с входной артериальной функцией как:

$$pMOK = \frac{\int_{-\infty}^{+\infty} C_{cer}(t) dt}{\int_{-\infty}^{+\infty} C_a(t) dt},$$

а среднее время прохождения рентгенконтраста в области ткани мозга по определению представляет собой отношение:

$$СВП = \frac{\int_{-\infty}^{+\infty} C_{cer}(t) dt}{\int_{-\infty}^{+\infty} C_{cer}(t) dt},$$

то по имеющимся данным оказывается возможным автоматически рассчитать величину рМК.

Расчет величин рМК выполнялся с помощью специально разработанного пакета прикладных программ обработки данных перфузионной СРКТ в формате *Discom3.0 StrokeTool* (разработка, кодирование и оптимизация ППП — Н.-J. Wittsack (2006)). Показатели кровотока анализировались отдельно для белого и серого вещества по артериальным бассейнам кровоснабжения головного мозга и отдельно — для области базальных ядер и области перивентрикулярной отечности.

Результаты

Через 6 месяцев терапии Эгилком ретард статистически значимо уменьшилось количество пациентов с жалобами на головокружение (исходно на головокружение жаловалось 64 % пациентов, через 6 месяцев — 32 %, $\chi^2 = 8,36$, $p = 0,003$), головную боль (исходно 79 %, через 6 месяцев 37 %, $\chi^2 = 14,2$, $p = 0,0002$), «глазные» симптомы (исходно у 62 %, через 6 месяцев у 27 %, $\chi^2 = 9,68$, $p = 0,001$), боли в грудной клетке по типу кардиалгии (исходно у 38 % пациентов, через 6 месяцев у 7 %, $\chi^2 = 12,0$, $p = 0,0005$).

По данным офисных измерений, выявлено статистически значимое снижение АД и пульса: офисное САД исходно 164 ± 13 мм рт. ст., через 6 месяцев 135 ± 14 мм рт. ст. ($p < 0,0005$), офисное ДАД исходно 96 ± 9 мм рт. ст., через 6 месяцев 86 ± 10 мм рт. ст. ($p < 0,0005$), офисный пульс исходно 74 ± 10 уд./мин., через 6 месяцев 70 ± 11 уд./мин. ($p = 0,03$).

По результатам СМАД также выявлено статистически значимое снижение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) во все периоды суток (табл. 1).

Чтобы определить влияние метопролола на суточный профиль АД, все пациенты были поделены на группы в зависимости от степени ночного снижения АД. Выявлено статистически значимое снижение СИ у пациентов с нормальным профилем АД (дипперов), но их СИ оставался в пределах нормальных значений (10–20 %). В то же время отмечается статистически значимое уменьшение СИ у пациентов с избыточным снижением АД ночью. Это касалось профиля СИ для САД и ДАД. Отмечена нормализация СИ у пациентов с ночной гипертензией (найт-пикеров) и отсутствие значимого влияния на профиль АД у пациентов с недостаточной степенью ночного снижения АД (нон-дипперов) для САД. В то же время для ДАД выявлена нормализация СИ у нон-дипперов. Влияние метопролола на суточный профиль найт-пикеров установить не получилось из-за отсутствия в нашей группе пациентов с ночной диастолической гипертензией (табл. 2).

По данным МРТ головного мозга, отмечена определенная положительная динамика признаков нарушения ликвородинамики в виде статистически незначимого уменьшения размеров боковых желудочков, субарахноидальных пространств, III желудочка (табл. 3). В то же время отмечена выраженная положительная динамика признаков внутричерепной гипертензии: статистически значимое уменьшение СКО (табл. 3).

Таблица 1

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
В РЕЗУЛЬТАТЕ 6-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ ЭГИЛОКОМ РЕТАРД**

Показатели АД	Исход	6 месяцев
24САД, мм рт. ст.	142 ± 11	128 ± 8*
24ДАД, мм рт. ст.	85 ± 10	76 ± 7*
День САД, мм рт. ст.	148 ± 10	132 ± 8*
День ДАД, мм рт. ст.	91 ± 9	81 ± 8*
Ночь САД, мм рт. ст.	132 ± 15	119 ± 8*
Ночь ДАД, мм рт. ст.	75 ± 10	68 ± 7*
СИ для САД, %	12 ± 7	10 ± 6
СИ для ДАД, %	17 ± 7	16 ± 7
24ЧСС, уд./мин.	75 ± 7	66 ± 9*
День ЧСС, уд./мин.	80 ± 9	70 ± 9*
Ночь ЧСС, уд./мин.	65 ± 5	60 ± 9*

Примечания: АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений; * — различия с исходными показателями при $p < 0,05$.

Таблица 2

ДИНАМИКА СУТОЧНОГО ИНДЕКСА В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭГИЛОКОМ РЕТАРД

СИ САД, %	исход	6 месяцев	СИ ДАД, %	исход	6 месяцев
Дипперы	15 ± 3	11 ± 5*	Дипперы	16 ± 2,5	12 ± 6*
Нон-дипперы	5 ± 2,5	6 ± 4	Нон-дипперы	6 ± 2,5	17 ± 5*
Овер-дипперы	24 ± 1,5	15 ± 2*	Овер-дипперы	24 ± 3	19,5 ± 6
Найт-пикеры	-5,5 ± 3,5	13,5 ± 11	Найт-пикеры	-	-

Примечания: СИ для САД — суточный индекс систолического артериального давления; СИ ДАД — суточный индекс для диастолического артериального давления; * — различия с исходными показателями при $p < 0,05$.

Таблица 3

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИКВОРОДИНАМИКИ И ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
В РЕЗУЛЬТАТЕ ТЕРАПИИ ЭГИЛОКОМ РЕТАРД**

Показатель	исход	6 месяцев	p
РСП в теменной области, мм	5,3 ± 1,6	5,0 ± 1,9	0,5
РЖ, передние рога справа, мм	4,2 ± 1,7	3,9 ± 1,3	0,4
РЖ, на уровне тел справа, мм	7,5 ± 1,8	7,5 ± 2,0	0,9
РЖ, задние рога справа, мм	10,0 ± 2,4	9,6 ± 2,2	0,5
ПВО, мм	2,69 ± 0,70	2,51 ± 0,90	0,3
СКО, мм	2,1 ± 0,5	1,4 ± 0,6*	0,000

Примечания: РСП — расширение субарахноидального пространства; РЖ — расширение желудочка; ПВО — перивентрикулярный отек; СКО — субкортикальный отёк; * — различия с исходными показателями при $p < 0,05$.

Таблица 4

**ДИНАМИКА КРОВОТОКА В ОБЛАСТИ ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНОГО ОТЕКА
И БАЗАЛЬНЫХ ЯДЕР ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ ЭГИЛОКОМ РЕТАРД**

Показатель	исход	6 месяцев	p
Кровоток в области ПВО, мл/мин./100 г	24,5 ± 9,0	27,8 ± 14,4	0,5
Кровоток в области базальных ядер, мл/мин./100 г	61,0 ± 17,0	45,9 ± 15,8	0,06

Примечания: ПВО — перивентрикулярный отек; * — различия с исходными показателями при $p < 0,05$.

Таблица 5

**ДИНАМИКА МОЗГОВОГО КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СРЕДНЕСУТОЧНОГО СИСТОЛИЧЕСКОГО
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭГИЛОКОМ РЕТАРД**

24САД по данным СМАД	< 125 мм рт. ст.	125–130 мм рт. ст.	> 130 мм рт. ст.
Кровоток в области ПВО	17,5 ± 7,7	25,8 ± 5,4*	21,0 ± 15,5
Кровоток в области базальных ядер	42,5 ± 13,4	46,9 ± 5,5	30,5 ± 2,1

Примечания: 24САД — среднесуточное систолическое артериальное давление; ПВО — перивентрикулярный отек; * — различия с уровнем кровотока при артериальном давлении < 125 мм рт. ст. при $p < 0,05$.

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ТЕРАПИИ ЭГИЛОКОМ РЕТАРД

Показатель	Исход	6 месяцев	p
Глюкоза, ммоль/л	6,01 ± 0,70	6,00 ± 0,50	0,8
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 ± 1,4	6,0 ± 1,1	0,3
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,9 ± 1,2	4,5 ± 0,7	0,3
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,22 ± 0,20	1,28 ± 1,0	0,5
ТГ, ммоль/л	2,2 ± 0,9	2,1 ± 0,9	0,9
ИА	4,2 ± 1,1	3,7 ± 1,1	0,5
Креатинин, мкмоль/л	83,7 ± 13,7	81,7 ± 15,9	0,5

Примечания: ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ИА — индекс атерогенности; p — уровень значимости.

По результатам перфузионной СРКТ головного мозга в области ПВО также отмечена положительная динамика мозгового кровотока, в то же время выявлено некоторое снижение мозгового кровенаполнения в области базальных ядер (табл. 4).

Также выявлено, что максимальное увеличение кровотока в области ПВО и базальных ядер отмечено при уровне среднесуточного САД по данным СМАД в пределах 125–130 мм рт. ст. При значениях АД менее 125 или более 130 мм рт. ст. происходило статистически значимое уменьшение мозгового кровенаполнения (табл. 5). Кровоток в зависимости от изменения ДАД существенно не менялся.

Препарат хорошо переносился, практически не имел побочных эффектов. 2 из 47 человек жаловались на сонливость в течение первого месяца приема препарата, которая исчезла при дальнейшем лечении. 1 пациент жаловался на сексуальную дисфункцию, которая скорректирована уменьшением дозы препарата. У 1 пациента была зафиксирована брадикардия с ЧСС менее 50 уд./мин., что было скорректировано уменьшением дозы. Ни один из побочных эффектов не потребовал отмены препарата.

При оценке влияния метопролола на лабораторные показатели отмечена определенная положительная динамика показателей липидного обмена и отсутствие значимого влияния препарата на углеводный обмен, работу почек (табл. 6).

Обсуждение

Бета-блокаторы используются в кардиологической практике очень давно. Началом клинического применения бета-блокаторов можно считать 1964 г., когда была опубликована статья В. Prichard и Р. Gillam о лечении АГ пропранололом (1964). Во многих странах бета-адреноблокаторы являются препаратами первого ряда для лечения АГ, причем впервые это было отмечено в методических рекомендациях ВОЗ в 1983 г. В настоящее время это самая изученная группа препаратов, в распоряжении клиницистов имеется широкий выбор препаратов этой группы, которые различаются по своим фармакологическим и фармакокинетическим свойствам. В последнее время значительно активизировалась дискуссия о целесообразности использования бета-блокаторов при АГ после завершения крупных исследований LIFE и ASCOT [13–14]. В исследовании LIFE применение лозартана ассоциировалось с более низкой частотой развития инсультов по сравнению с

атенололом (5 % против 6,7 %). В исследовании ASCOT «традиционная» терапия атенлоломом в виде монотерапии или в комбинации с бендрофлуметиазидом сравнивалась с более современным режимом на основе антагониста кальция амлодипина в комбинации с ингибитором АПФ периндоприлом. Исследование было завершено досрочно в связи с очевидными преимуществами «современной» терапии в отношении предупреждения основных сердечно-сосудистых событий. Однако в этих исследованиях использовался гидрофильный бета-блокатор короткого действия атенлолом. Делая заключение о нецелесообразности использования атенлолола в качестве средства первого выбора в лечении АГ, авторы подчеркивают, что эти рекомендации не следует распространять на все бета-адреноблокаторы. Наконец, недавний мета-анализ показывает, что терапия бета-блокаторами при сравнении с плацебо на самом деле приводит к достоверному снижению риска развития инсульта [15].

Наши данные согласуются с результатами крупных многоцентровых исследований (HAPPNY, MAPNY, MERIT HF), а также с результатами российских исследований, касающихся метопролола замедленного высвобождения [16].

Известно, что повышенная ЧСС увеличивает риск развития новых случаев АГ и часто ассоциируется с метаболическими нарушениями и метаболическим синдромом. В Европейских рекомендациях 2007 г. указывается, что имеются все основания рассматривать повышенную ЧСС как фактор риска. Однако из-за довольно широкого диапазона принятых границ нормального ритма (60–90 уд./мин.), по мнению авторов, сейчас трудно определить его пороговое значение для увеличения точности стратификации общего сердечно-сосудистого риска. Бета-блокаторы, уменьшая ЧСС, предотвращают вышеуказанные неблагоприятные изменения, что, несомненно, положительно сказывается на прогнозе больных АГ.

В нашем исследовании изучено влияние метопролола продленного действия на суточный профиль АД. Нарушениям суточного профиля в последнее время придается все большее значение. Имеются данные, что у больных с недостаточным ночным снижением АД почти в 10 раз чаще встречаются гипертрофия миокарда левого желудочка, микропротеинурия, мозговые инсульты [17], а при чрезмерном ночном снижении АД чаще имеют место ишемические расстройства: ухудшение течения ИБС, ишемические инфаркты мозга. Еще более неблагоприятно

гоприятным является повышение АД ночью. Нарушение суточного профиля АД с ночной гипертензией у больных после перенесенного ИМ способствует более частым госпитализациям, развитию повторных ИМ и летальным исходам в течение года. В нашем исследовании выявлена положительная динамика суточного профиля АД у пациентов с избыточным снижением (овер-дипперы) и с ночным повышением АД (найт-пикеры).

Большое значение в настоящее время придается церебропротективным свойствам препаратов, снижающих АД. Для оценки кровотока в головном мозге в настоящее время распространенными методами являются радионуклидные исследования такие, как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) с Tc^{99m} -гексаметилпропиленаминоксидом (^{99m}Tc -ГМПАО) или Tc^{99m} -этиленцистеиндимером (^{99m}Tc -ЭЦД), либо позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с $H_2^{15}O$ [18]. Но для широкого практического клинического применения ОЭКТ и ПЭТ являются малодоступны для больных с АГ и экономически неподъемны для бюджета больниц и клиник ввиду высокой себестоимости, малой распространенности установок и довольно большой временной длительности собственно исследования.

В связи с этим методы функциональной оценки мозгового кровообращения при контрастированных рентгенологических исследованиях сосудов брахиоцефального бассейна приобретают особую актуальность. Использование контрастированной РКТ и СРКТ дает возможность точного количественного определения концентраций рентгенконтрастного препарата в сосудах и тканях и оценить тканевой кровоток в физиологических единицах (то есть как мл/мин./100г ткани), не ограничиваясь простым контрастированием гемодинамического просвета артерий. Применение РКТ с комплексным определением показателей мозгового кровотока для оценки гипотензивной эффективности проводимой терапии до настоящего времени не проводилось. В нашем исследовании впервые проведена комплексная оценка структурно-функциональных признаков гипертензивной энцефалопатии у пациентов с АГ.

В нашем исследовании мозговой кровоток оценивался в области ПВО, который в настоящее время рассматривается, наряду с лакунарными инфарктами, как предиктор мозговых инсультов [19]. Полученная в нашем исследовании положительная динамика кровотока в области ПВО согласуется с результатами проспективного исследования 833 пациентов, перенесших инсульт. Исследователи пришли к выводу, что назначение бета-блокаторов ассоциируется с меньшей тяжестью инсульта и может оказывать церебропротективный эффект благодаря симпатолитическому эффекту, который сопровождается снижением тромбина, активности воспаления и гликированного гемоглобина (HbA1c) [20].

По нашим данным, максимальное увеличение кровотока в области ПВО происходит при среднесуточном систолическом АД 125–130 мм рт. ст. До настоящего времени общепринятыми критериями целевых цифр АД, препятствующих поражению органов-мишеней,

считались значения менее 140/90 мм рт. ст. В нашем исследовании показано, что наибольший церебропротективный эффект при использовании бета-блокаторов достигается при достижении значений АД 125–130 мм рт. ст., при меньших значениях АД происходит ухудшение мозгового кровотока, что также неблагоприятно сказывается на функциональном состоянии головного мозга, как и повышенное АД.

В нашем исследовании метопролол оказывал некоторое положительное влияние на уровень холестерина и не влиял на обмен глюкозы. Наши данные также подтверждаются результатами экспериментальных исследований на фибробластах человека о влиянии бета-блокаторов на активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, ключевого фермента синтеза холестерина. Выявлено, что метопролол не изменял, пропранолол увеличивал, а бетаксолол уменьшал активность этого фермента [21]. Также по результатам клинических исследований было показано, что на ранних этапах развития атеросклероза лечение бета-блокаторами замедляет увеличение показателя «толщина интима/медиа» сонных артерий, то есть оказывает противоатеросклеротическое действие [22–23].

Выводы

1. Эгилок ретард достоверно значимо снижал АД по данным офисных измерений и СМАД.
2. Выявлено нормализующее влияние Эгилока ретард на суточный профиль АД у овер-дипперов и найт-пикеров.
3. В результате терапии Эгилоком ретард обнаружена положительная динамика субъективных и структурно-функциональных проявлений гипертензивной энцефалопатии у пациентов с АГ.
4. Наблюдалась хорошая переносимость и отсутствие значимых изменений со стороны углеводного и липидного обмена на фоне терапии Эгилоком ретард.

Литература

1. Lawes CM, Bennet DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35:776–85.
2. Rasbid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2741–8.
3. Выдержка из приказа министерства здравоохранения РФ от 24.01.2003 №4.
4. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиоваск. Тер. Профилактик.* 2004;4:90–8.
5. Wittsack H.-J. *StrokeTool-CT. Manual*. Koeln.: DigitalImageSolutions; 2006. 45.
6. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338:281–5.
7. Olsson G, Tuomilehto J, Berglund G, Elmfeldt D, Warnold I, Barber H, et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. *Am J Hypertens*. 1991;4:151–8.
8. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805–16.

9. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from HAPPHY trial. *J Hypertens.* 1987;5:561–72.
10. Khan MG. Cardiac drug therapy. 6-th edition, Saunders, USA.
11. Глезер М.Г., Глезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Авиценна; 1996. 564 с.
12. Prichard BNC, Gillam PMS. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *Br Med J.* 1964;II:725–7.
13. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. For LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995–1003.
14. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al., for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895–906.
15. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:CD002003.
16. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Ерофеева С.Б. Гипотензивная эффективность новой лекарственной формы метопролола замедленного высвобождения у больных с артериальной гипертензией. *Consilium medicum.* 2004;6(1) [электронный ресурс] <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/special/gypertens/article/10295>.
17. Fagard R, Staessen JA, Thijs L. The relationship between left ventricular mass and day-time and night-time blood pressure: a meta-analysis of comparative studies. *J Hypertens.* 1995;13:823–9.
18. Лишманов Ю.Б. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск STT, 2004;394:8.
19. Lechner H, Schmidt R, Bertha G, Justich E, Offenbacher H, Schneider G. Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke.* 1988;19(2):263–5.
20. Dziedzic T, Slowik A, Pera J, Szczudlik A. Beta-blockers reduce the risk of early death in ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2007;252(1):53–6.
21. Ю.А. Карпов. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии 2007г.: б-блокаторы остались в первой пятерке. *Русский медицинский журнал.* 2007;15(20): 1412–20.
22. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation.* 2001;103:1721–6.
23. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, Schmidt C, Olofsson S-O, Bondjers G. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke.* 2002;33:572–7.