

УДК 616.12

В. А. Буданова, А. В. Кулюцин, М. В. Лукьянова, И. В. Елисеева

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕЛЕКТИВНЫХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 1–2 СТЕПЕНИ

Проводилось сравнительное исследование двух бета-блокаторов – бетасолола (Локрен[®], Sanofi-Aventis, Франция) и метопролола тартрата (Эгилок ретард[®], Egis, Венгрия) у 68 человек с АГ 1–2 степени, I–II стадии в возрасте от 40 до 59 лет. Оценивались показатели СМАД, вариабельности сердечного ритма с помощью суточного мониторирования ЭКГ, диастолическая функция по данным эхокардиографии, а также учитывалось качество жизни методом анкетирования по шкале периодичности и выраженности клинических симптомов. Был проведен фармакоэкономический анализ препаратов с использованием анализа минимизации затрат, стоимости и эффективности.

Можно ли представить терапию артериальной гипертензии без бета-адреноблокаторов (БАБ)? В последние три года широко дискутируется вопрос о целесообразности применения БАБ в качестве первой линии терапии артериальной гипертензии (АГ). Однако аргументы в пользу отказа от широкого использования БАБ получены при применении относительно старых препаратов с большим количеством негативных эффектов, в частности атенолола. Именно атенолол использовался в таких исследованиях, как TLSA, USPDS, ASCOT, по результатам которых разрабатывались рекомендации по применению БАБ [1].

Между тем именно БАБ в большей степени, чем представители других классов антигипертензивных препаратов, способствуют уменьшению симпатических влияний на миокард, являясь конкурентными антагонистами по отношению к бета-адренорецепторам.

Последствия симпатикотонии, как известно, заключаются в следующем:

- структурном ремоделировании (утолщении стенки и относительном уменьшении внутреннего диаметра сосудов) сосудистой стенки преимущественно резистивного русла, что, в свою очередь, хронизирует гиперреактивность артериального русла [2]. Структурные изменения в сосудах принимают участие в формировании ишемии миокарда, церебросклероза, нефроангиосклероза;
- аритмогенном эффекте [3];
- гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Известно, что норадреналин (НА) способен вызвать гипертрофию миокардиоцитов *in vitro* [4, 5];
- активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС), модуляции высвобождения ренина почками [6];
- метаболических изменениях – формировании гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, которые влекут за собой нарушения липидного обмена;
- тромботических изменениях – констрикции посткапиллярных венул со снижением объема циркулирующей плазмы, прямой стимуляции адреналином агрегационной способности тромбоцитов [7, 8].

Повышенная симпатическая активность является важным прогностическим показателем, определяющим выживаемость больных [9]. Бета-адренорецепторы являются одной из мишеней преодоления этой проблемы.

БАБ представляют достаточно разнородную по фармакологическим свойствам группу лекарственных средств, включающих кардиоселективные и неселективные препараты. Успешное применение БАБ у больных АГ предполагает систематизированное представление о механизмах действия препаратов, особенностях фармакодинамики, возможных побочных реакциях и взаимодействии с другими средствами, дифференцированный выбор препарата в конкретной ситуации.

Материалы и методы

В открытое, проспективное исследование включено 68 человек – 37 (54,4 %) мужчин и 31 (45,6 %) женщина – в возрасте от 40 до 59 (средний возраст $46,1 \pm 1,8$ лет), страдающих АГ 1–2 степени, I–II стадии. Давность АГ колебалась от одного года до 18 лет ($8,2 \pm 1,6$) лет. Пациенты включались в исследование после подтверждения диагноза гипертонической болезни и степени заболевания по результатам офисного измерения АД при трехкратном посещении врача с последующим проведением СМАД. Критериями включения являлись:

- 1) возраст от 30 до 70 лет;
- 2) $140 < \text{САД} < 180$ и(или) $90 < \text{ДАД} < 110$ мм рт. ст.;
- 3) подписанное информированное согласие;

критериями исключения:

- 1) симптоматические АГ;
- 2) нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда в течение последних шести месяцев;
- 3) нестабильная стенокардия;
- 4) застойная сердечная недостаточность;
- 5) синдром слабости синусового узла;
- 6) синоатриальная и атриовентрикулярная блокада 2–3 ст.;
- 7) инсулинзависимый сахарный диабет.

Пациенты были распределены на две группы: первая, включавшая 35 человек, получала бетаксолол (Локрен[®], Sanofi-Aventis, Франция), вторая – 33 человека – метопролола тартрат (Эгилок ретард[®], Egis, Венгрия).

Препараты назначались после двух недельного отмывочного периода: бетаксолол в дозе 10–20 мг/сут., метопролола тартрат – 50–200 мг/сут. Титрование дозы производили с учетом ЧСС, АД и клинической эффективности на второй, четвертой, восьмой, 12-й неделях, а также по результатам контрольного СМАД на 24-й неделе. При недостижении целевых значений АД (>140 и >90 мм рт. ст.) добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5–25 мг/сут.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили до начала лечения и на фоне лекарственной терапии через 24, 48 и 96 недель на аппарате BP Lab («Петр Телегин», Россия). Заданные нормальные значения АД соответствовали в период бодрствования $<135/85$ мм рт. ст., в период сна $<120/70$ мм рт. ст., степень снижения АД в ночные часы 10–20 % (Е. О. Brien и J. Staessen, 1998 г.). Оценивались: 1) усредненные показатели САД, ДАД, ЧСС в различные периоды суток; 2) среднесуточное пульсовое АД (ПД); 3) среднее АД ($\text{АД}_{\text{ср}}$); 4) максимальные и минимальные показатели АД и ЧСС; 5) степень

ночного снижения АД или суточный индекс (СИ); 6) индекс времени гипертензии САД и ДАД (ИВ); 7) дневные и ночные показатели вариабельности САД и ДАД (ВАР САД и ДАД); 8) величина утреннего подъема (ВУП САД и ВУП ДАД) и скорость утреннего подъема (СУП САД и СУП ДАД); 9) двойное произведение (ДП), отражающее нагрузку на сердечно-сосудистую систему, рассчитывали по формуле [10–12]

$$\text{АД} \cdot \text{ЧСС} / 100.$$

Эхокардиографическое исследование проводили амбулаторно до начала лечения и через 24 и 48 недель на аппарате «Aloka 4000 Plus». Оценивали диастолическую функцию сердца по следующим показателям: V_e – максимальная скорость раннего диастолического наполнения (м/с); V_a – максимальная скорость позднего диастолического наполнения (м/с); V_e/V_a – соотношение раннего и позднего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюметрического расслабления (мс). Оценку степени нарушения диастолической функции ЛЖ проводили согласно рекомендациям Nishimura R. F. (1997) [13, 14].

Суточный мониторинг ЭКГ проводили с использованием аппаратного комплекса «Астрокард» («Медитек», Россия). ВРС оценивали по показателям, рекомендованным при анализе 24-часовых записей Американской кардиологической ассоциацией (Mean NN, SDNN, SDANN, SDANNi, rMSSD, pNN50) [15].

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

С целью фармакоэкономического анализа использовали анализ минимизации затрат и анализ стоимости и эффективности. Рассчитывали коэффициент затратной эффективности (Ke_{ff} , руб./мм рт. ст.), как отношение среднегодовой стоимости лечения к эффективности (снижение ДАД на 1 мм рт. ст.). Наиболее эффективным считали вмешательство с наименьшим значением коэффициента [16].

Результаты

Анализ исходных показателей САД, ДАД и ЧСС, полученных при офисном измерении, показывал умеренное их повышение в обеих группах. На фоне лечения наблюдали в первой и второй группах соответственно снижение САД на 11 и 10,3 %; ДАД – на 13 и 15,8 %. Нормализацию АД на фоне монотерапии наблюдали у 75 % пациентов, получающих бетаксолол в средней дозе $15 \pm 0,6$ мг, и у 60,1 %, получающих метопролол тартрат ($113 \pm 7,2$ мг).

На фоне лечения в обеих группах при нормализации АД наблюдали достоверное повышение качества жизни. В первой группе уменьшалась частота кризовых состояний на 76 %, во второй – на 48 %.

Частота встречаемости побочных явлений в первой группе значительно превышала таковую во второй группе. На фоне приема бетаксолола наблюдались преимущественно признаки, обусловленные развитием брадикардии, – одышка, общая слабость, головокружение при физической нагрузке (рис. 1). Во второй группе подобных жалоб не было. При приеме метопролола тартрата побочные явления были связаны, вероятно, со способностью препарата проникать через гематоэнцефалический барьер, что приводило к появлению головных болей, головокружения, купировавшихся самопроизвольно и не являвшихся причиной для отказа от лечения.

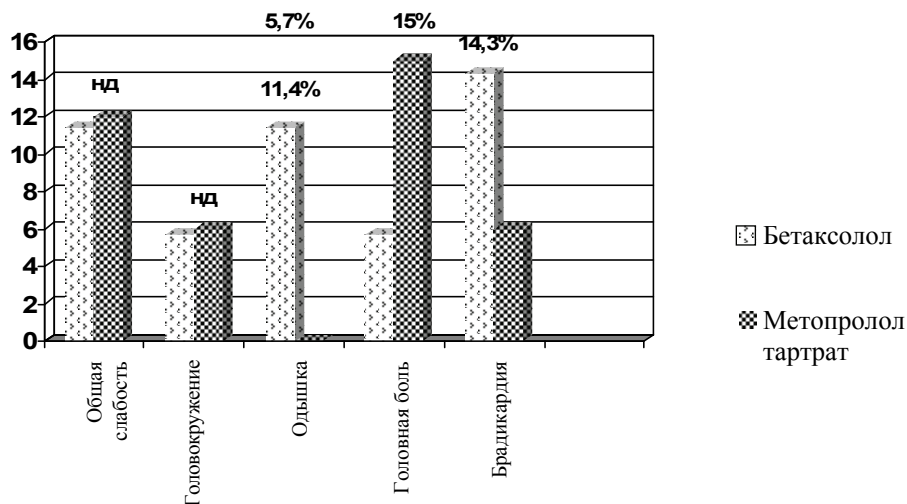


Рис. 1 Частота нежелательных явлений в зависимости от антигипертензивной терапии

Более полное представление о влиянии антигипертензивной терапии на суточный профиль АД можно получить с помощью СМАД.

Анализ результатов лечения бетаксололом показал, что САД достоверно снижалось соответственно за день и ночь на 9,2 и 8,2 %; ДАД – 12,8 и 9,2 %, положительная динамика сохранялась и через 96 недель. Значительно уменьшался ИВ гипертензии за день САД и ДАД на 87 и 85,7 % и ночь – 81 и 57,4 %. Также достоверно уменьшалась ЧСС, причем более выражено в дневные часы по сравнению с ночными показателями. Такая динамика коррелирует и с другими показателями СМАД (табл. 1).

Таблица 1
Динамика показателей СМАД на фоне лечения бетаксололом

Показатель	Неделя 0	На фоне лечения	
		Неделя 24	Неделя 96
1	2	3	4
День			
САД, мм рт. ст.	142(132;151)	132 ± 14,2****	129 ± 13,4**
ДАД, мм рт. ст.	94 ± 7,1	83 ± 9,9****	78,5 ± 9,9****
ИВ САД, %.	46 (20;77)	6 (0;49)****	14,3 (0;26,3)****
ИВ ДАД, %.	70 (36;81)	10 (1;45)****	1,8 (0,95;43,5)****
ПАД, мм рт. ст.	47 ± 5,7	48 ± 7,2	49 ± 7,2
АД _{ср} , мм рт. ст.	109,6 ± 8,4	98,8 ± 10,8****	95,9 ± 7,8****
ЧСС, в 1 мин	77,6 ± 8,9	62,9 ± 6,8****	64,2 ± 8,5****
ИДП	109,2 ± 12,0	81,8 ± 11,1****	83,9 ± 14,4****
Ночь			
САД, мм рт. ст.	122 ± 13,8	118 ± 14,7****	115,5 (108;122)**
ДАД, мм рт. ст.	76 ± 9,7	71 ± 8,6****	68 ± 9,1****
ИВ САД, %.	36,4 (4;83)	6,9 (2;44)***	6,25 (0;29)****
ИВ ДАД, %.	47 (33,3;93)	20 (2,2;52)****	11,7 (0;39,7)****

Окончание табл. 1

1	2	3	4
ПАД, мм рт. ст.	44 ± 7,3	48 ± 8,6	47 ± 7,9
АД _{ср} , мм рт. ст.	94 ± 12,0	87,0 ± 9,5****	85,9 ± 8,9**
ЧСС, в 1 мин	63,9 (57;68)	56,3 ± 6,3***	56,4 ± 7,8*
ИДП	79 (70;87)	67,1 ± 10,5	67,2 ± 13,7

Примечание. Указаны достоверные различия: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$ по сравнению с исходными значениями.

По результатам СМАД на 24-й неделе девяти пациентам, принимавшим метопролола тартрат, требовалось двукратное назначение препарата для обеспечения 24-часового антигипертензивного действия.

После коррекции дозы по данным СМАД на 32-й неделе в целом по группе получены следующие результаты: средние показатели САД и ДАД имели достоверную динамику за день соответственно на 8,3 и 8,2 %; ночь – 8,2 и 8,4 %, которая сохранялась через 96 недель исследования (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей СМАД на фоне лечения метопрололом тартратом

Показатель	Неделя 0	На фоне лечения.	
		Неделя 24–32	Неделя 96
День			
САД, мм рт. ст.	138,5 ± 10,1	127,1 ± 7,4****	128 ± 10,1***
ДАД, мм рт. ст.	89,4 ± 6,6	82,1 ± 4,3***	81,8 ± 7,1***
ИВ САД, %.	106,9 ± 9,4	100,1 ± 8,3*	97,8 ± 8,3**
ИВ ДАД, %.	53,7 ± 26,2	21,7 ± 16,3****	30,9 ± 12,0****
ПАД, мм рт. ст.	50,0 ± 7,3	47,8 ± 5,4****	46,0 ± 6,5*
АД _{ср} , мм рт. ст.	106,7 ± 9,4	101,1 ± 8,3	97,8 ± 8,3**
ЧСС, в 1 мин	79,7 ± 7,1	67,6 ± 5,6****	68,9 ± 8,1****
ИДП	111,0 ± 12,9	87,6 ± 9,6****	88,3 ± 12,1****
Ночь			
САД, мм рт. ст.	125,3 ± 13,2	115,0 ± 8,6***	118,6 ± 11,3*
ДАД, мм рт. ст.	77,8 ± 8,9	71,3 ± 7,1***	75 ± 8,2
ИВ САД, %.	96,3 ± 12,0	91,3 ± 10,4	92,7 ± 9,1
ИВ ДАД, %.	66,6 ± 5,8	62,6 ± 5,3**	61,6 ± 5,9***
ПАД, мм рт. ст.	52,9 ± 38,1	21,2 ± 24,9**	23,9 ± 24,2***
АД _{ср} , мм рт. ст.	96,3 ± 32,0	91,3 ± 6,6	92,3 ± 9,1*
ЧСС, в 1 мин	66,6 ± 13,6	62,6 ± 5,5***	61,6 ± 5,9*
ИДП	85,1 ± 13,6	75,2 ± 10,5***	73,9 ± 9,3***

Примечание. Указаны достоверные различия: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$; сравнение производили с исходными значениями (неделя 0).

Наблюдали достоверное уменьшение ИВ гипертензии САД и ДАД, соответственно за день на 25 и 32 %, ночь – 28 и 27,6 % (см. табл. 2).

Таким образом, в группах сравнения отмечали сопоставимый гипотензивный эффект с некоторым преобладанием в первой группе. Бетаксолол

снижал ЧСС в большей степени, чем метопролол, соответственно на 20 и 15 % днем и на 12 и 6 % ночью.

В обеих группах у лиц с повышенной вариабельностью САД и ДАД наблюдали нормализацию этих показателей за отдельные периоды суток, что соответствует современным требованиям к антигипертензивной терапии.

Бетаксолол достоверно уменьшал СУП АД с 4.00 до 10.00 часов в 1,3 и 2 раза соответственно по САД и ДАД после 48 недель применения. Этот показатель характеризует величину и время утреннего подъема АД. Во второй группе достоверную динамику через 48 недель имел показатель ВУП ДАД, определяющий абсолютные показатели АД. Таким образом, более эффективный контроль АД в утренние часы обеспечивал бетаксолол, что свидетельствует о продолжительности действия свыше 24 часов и имеет большое практическое значение при нерегулярном приеме препарата.

По результатам ЭхоКГ было у 28,6 % больных первой группы и у 21,2 % второй выявлена диастолическая дисфункция по типу нарушения раннего диастолического наполнения с увеличением кровотока во время предсердной систолы, сопровождающееся уменьшением отношения Е/А и увеличением IVRT.

Оба препарата способствовали достоверному изменению распределения трансмитрального кровотока в пользу быстрого наполнения (Ve) и уменьшению IVRT. При этом скорость пика Е уменьшалась в первой и второй группах соответственно на 32,5 и 12,2 %, IVRT уменьшалось на 20,6 и 11,4 %, скорость пика А увеличивалась на 10,0 и 4,7 %, соответственно, увеличивалось соотношение Е/А.

Терапия бетаксололом привела к достоверной динамике суточных показателей ВРС. Так, показатель MeanNN увеличился на 14 %, SDNNi – на 10,7 %, ModeNN – на 23,4 %. Наибольшее влияние препарат оказал на показатель RMSSD, который возрос на 40,7 %, а pNN50 возрос на 119,5 %. При этом значение VLfP увеличилось на 12,6 %. Симпато-вагальное отношение уменьшилось на 33,7 %, преимущественно за счет увеличения активности волн высокочастотного диапазона на 43 %. Динамика остальных показателей ВРС отражала тенденцию к снижению симпатических влияний на фоне приема бетаксолола.

Терапия метопрололом привела к статистически значимой динамике большинства суточных показателей ВРС: MeanNN увеличился на 12,3 %, SDNNi – 18,6 %, ModeNN – 23,6 %. Наибольшее влияние препарат оказал на показатель RMSSD, который увеличился на 47,1 % и pNN50, соответственно, на 294,9 %.

Таким образом, оба препарата способствовали уменьшению симпатических влияний на миокард и усилению вагусного контроля сердечной деятельности с той разницей, что метопролола тартрат статистически значимо влиял на подавляющее большинство показателей ВРС, но не отмечалось стабильности показателей в течение суток, максимум эффекта приходился на циркадный интервал – вечер. Бетаксолол достоверно гармонизировал вегетативный дисбаланс по меньшему числу показателей ВРС, но его действие проявлялось на протяжении всех циркадных интервалов в течение суток.

Для оптимального выбора БАБ в конкретной ситуации необходимо учитывать не только особенности фармакодинамики, механизмы действия препаратов, возможные побочные реакции, но и экономические аспекты.

В тех случаях, когда наблюдали достижение целевых значений АД в первые четыре недели на фоне монотерапии метопрололом тартратом, среднегодовая стоимость лечения была ниже, чем при лечении бетаксололом (табл. 3).

Таблица 3

Стоимость, снижение АД, коэффициент затратной эффективности при монотерапии бетаксололом и метопрололом тартратом в 1-й и 2-й группах

Препарат	Доза, мг	Стоимость за год, руб.	Снижение ДАД, мм рт. ст.	Keff, руб./ %
Бетаксолол	15,2	3614	10,1	357,9
Метопролола тартрат	113	3335	10,8	308,8

Выводы

1. В индивидуально подобранных дозах оба препарата оказывают выраженное антигипертензивное действие у больных с АГ 1–2 степени. Бетаксолол снижает СУП АД, а при приеме метопролола уменьшается ВУП АД. Оба препарата положительно влияют на ВАР АД, снижают СИ у лиц с суточным профилем нон-диппер. Бетаксолол обладает более выраженным отрицательным хронотропным эффектом.

2. Бетаксолол и метопролол приводят к достоверному перераспределению транзитного кровотока в пользу быстрого наполнения и к уменьшению IVRT у больных с исходной диастолической дисфункцией левого желудочка и не оказывают существенного влияния на структуру диастолы у больных с исходно нормальной диастолической функцией.

3. Длительной применение селективных БАБ способствует гармонизации вагосимпатических влияний на сердце.

Список литературы

- 1 **Конради, А. О.** Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии – наступило ли время забвения? / А. О. Конради // Артериальная гипертензия, 2003. – № 3. – С. 212–215.
- 2 **Prichard, B. N.** The additional properties of beta adrenoreceptor blocking drug. *III* / B. N. Prichard, B. Tomiison // Cardiovascul. Pharmacol. – 1986. – Vol. 8. – Suppl. 1.4. – P. S1–S15.
- 3 **Meredith, I. T.** Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias / I. T. Meredith, A. Broughton, G. Jennings // N. End. J. Med. – 1991. – № 325. – С. 618–24.
- 4 **Mann, D. L.** Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte / D. L. Mann, R. L. Kent, B. Pearson // Circulation. – 1992. – № 85. – С. 790–804.
- 5 **Schmider, R. E.** Does the renin-angiotensin-aldosterone system modify cardiac structure and function in essential hypertension? / R. E. Schmider, F. H. Messeli, G. E. Garavaglia [et al.] // Am. J. Med. – 1988. – Vol. 84 (Suppl. 3A). – P. 136–139.

- 6 **Mancia, G.** The sympathetic nervous system in hypertension / G. Mancia // Hypertension. – 1997. – Vol. 15. – P. 1153–1165.
- 7 **Tibblin, G.** Hematocrit, plasma protein, plasma volume and viscosity in early hypertensive disease / G. Tibblin, S. Bergents, J. Bjure // Am. J. Heart J. – 1966. – № 72. – P. 165–176.
- 8 **Kjeldon, S. E.** Increased β -thromboglobulin in essential hypertension: interactions between arterial plasma adrenaline, platelet function and blood lipids / S. E. Kjeldon, K. Gjesdal, A. Eide [et al.] // Acta Med. Scand. – 1983. – № 213. – P. 369–373.
- 9 **Шляхто, Е. В.** Патогенез гипертонической болезни / Е. В. Шляхто // Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е. И. Чазова. – М. : Медиа Медика, 2005. — С. 41–60.
- 10 **Кобалава, Ж. Д.** Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. Н. Хирманов. – М. : Реафарм, 2004. – 384 с.
- 11 **Ольбинская, Л. И.** Мониторирование артериального давления в кардиологии / Л. И. Ольбинская, А. И. Мартынов, Б. А. Хапаев. – М. : 1998. – 56 с.
- 12 **Горбунов, В. М.** Значение 24-часового мониторирования в выявлении и лечении артериальной гипертензии / В. М. Горбунов // Кардиология. – 1995. – Т. 35. – № 6. – С. 64–72.
- 13 **Шиллер, Н.** Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – М. : 1993. – С. 347.
- 14 **Абдуллаев, Р. Я.** Современная эхокардиография / Р. Я. Абдуллаев, Ю. С. Соболев, Н. Б. Шиллер [и др.]. – Харьков : 1998. – С. 235.
- 15 **Рябыкина, Г. В.** Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца // Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. – М. : Медпрактика. – М., 2005. – 224 с.
- 16 **Воробьев, П. А.** Клинико-экономический анализ / П. А. Воробьев. – М. : Нью-диамед, 2004. – 403 с.