

АГ

358-861

БИОЛ
2

Оценка влияния на когнитивную функцию, психоэмоциональную сферу, эффективность и безопасность антигипертензивной терапии препаратом метопролол продолжительного действия у женщин с мягкой и умеренной артериальной гипертонией

Т.С. Полятыкина, И.Е. Мишина, Г.И. Булычев, В.Л. Геллер, Г.И. Севастьянова, Л.В. Китаева, О.Е. Колобова

ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ»

Резюме

В статье приведены результаты исследования, в котором приняли участие 50 женщин с гипертонической болезнью (артериальной гипертензией I-II степени). 20 пациенток получали терапию метопрололом продолжительного действия (Эгилоретард) в дозе 25-100 мг, при необходимости в сочетании с гипотиазидом 25 мг. В группе сравнения (30 человек) проводилось лечение эналаприлом (5-10 мг/сут) или комбинацией эналаприла и гипотиазида. Показано, что монотерапия препаратом Эгилоретард позволила достичь «целевого» уровня АД у 89,5% женщин, в 10,5% случаев потребовалась комбинированная терапия (присоединение гипотиазида в дозе 25 мг/сут). При 12-недельном лечении препаратом Эгилоретард отмечалось значительное улучшение показателей концентрации внимания и достоверное снижение выраженности тревоги.

Ключевые слова: артериальная гипертония, лечение, когнитивная функция, тревожность.

Effects on cognitive function, psychoemotional state, efficiency and safety of antihypertensive therapy by metoprolol-retard in females with mild to moderate hypertension

T.S.Polyatykina, I.E.Mishina, G.I.Bulychev, V.L.Geller, G.I.Sevastjanova, L.V.Kitaeva, O.E.Kolobova

Resume

The paper presents the results of research in which 50 women with essential hypertension illness (arterial hypertension I-II degree) have taken part. 20 patients received long-acting metoprolol therapy (Egilok – retard, EGIS AO) in the dose of 25-100 mg, if necessary in a combination with hydrochlorothiazide 25 mg. In group of comparison (30 subjects) treatment with enalapril (5-10 mg/day) or by a combination of enalapril and hydrochlorothiazide was administered. It is shown, that monotherapy by metoprolol-retard allowed to reach a «target» levels of blood pressure in 89.5 % of women, in 10.5 % cases the combined therapy was required. At 12-week of treatment significant improvement of parameters of concentration of attention and anxiety decrease was observed.

Key words: arterial hypertension, metoprolol, cognitive function, anxiety.

Артериальная гипертония (АГ) является независимым фактором риска когнитивной дисфункции во всех возрастных группах. Как показано в исследованиях последних лет, даже в подростковом возрасте высокий уровень артериального давления (АД) сопровождается нарушением ряда когнитивных функций, в частности математических и творческих способностей [1]. Сердечно-сосудистое ремоделирование, развивающееся при повышении АД (в частности, гипертрофия левого желудочка и утолщение комплекса интима-медиа артерий), ассоциированы с деменцией [2]. Сосудистая деменция сопровождается нарушением высших психических функций, резким ухудшением качества жизни и социальной адаптации больных, существенно повышает затраты на лечение [3].

Несмотря на то, что связь между инсультом, деменцией и АГ очевидна, вопрос о роли антигипертензивной терапии в профилактике деменции стал изучаться относительно недавно. В настоящее время доказано, что независимо от этиологии, снижение АД сопровождается уменьшением риска развития деменции. Профилактика и лечение сосудистой деменции и когнитивных нарушений, прежде всего, должны включать адекватную коррекцию повышенного артериального давления (АД) препаратами 24-часового действия, обеспечивающими надежный контроль АД в течение суток и отсутствие его высокой вариабельности, что особенно важно в плане влияния гипотензивной терапии на головной мозг.

В открытом рандомизированном параллельном исследовании, проведенном у пациентов пожилого возраста с применением 4 групп современных гипотензивных препаратов (фозиноприл, амлодипин, индапамид-ретард и метопролола-сукцинат), было показано, что через 24 недели лечения гипотензивная монотерапия препаратами всех групп привела к достоверной положительной динамике в области интеллектуальной деятельности. При этом наилучшие результаты и минимальные денежные затраты на улучшение мышления отмечены в группе метопролола [4].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности, а также влияния на состояние когнитивных функций и эмоциональную сферу терапии препаратом Эгилок ретард в монотерапии и в комбинации с тиазидовым диуретиком у женщин среднего возраста с мягкой и умеренной артериальной гипертонией.

Материал, методы и характеристика группы

В исследование были отобраны 20 женщин в возрасте от 35 до 50 лет (средний возраст – $47,6 \pm 1,62$ лет) с установленным диагнозом гипертонической болезни (ГБ) (АГ I-II степени) в соответствии с Российскими рекомендациями (ВНОК, 2004): АД систолическое (САД) 140-179 мм рт. ст. и/или АД диастолическое (ДАД) 90-109 мм рт. ст. Степень АГ определялась при повторных офисных измерениях АД с интервалом более 4 часов у пациентов, не получавших антигипертензивную терапию.

Длительность заболевания АГ колебалась от 5 до 20 лет и составила, в среднем, около $9,8 \pm 1,3$ лет. С I стадией ГБ было 16 человек (80%), со II стадией – 4 (20%). До исследования 1 степень АГ выявлена у 16 (80%), а 2 степень у 4 (20%). Определялся средний риск осложнений

у 3-х пациенток (15%), высокий – у 16 (80%), очень высокий у 1 (5%).

Оценивались следующие факторы риска: ожирение, отягощенная наследственность, дислипотеидемия, курение, низкая физическая активность, особенности питания. Увеличение массы тела отмечено у 10 женщин (50%), из них: избыточная масса тела выявлена у 4 женщин (20%), ожирение 1 степени – у 4 (20%), 2 степени – у 2 (10%), средний индекс массы тела составлял $26,7 \pm 1,07$ кг/м². Окружность талии в среднем составляла $83,2 \pm 2,74$ см. Отягощенная наследственность по АГ выявлена у 16 женщин (80%), дислипотеидемия – у 7 (35%), курили 3 (15%) пациентки. Отмечали особенности питания (склонность к соленой, сладкой, богатой животными жирами пище, питание преимущественно в вечернее время) 4 женщины (20%). Низкая физическая активность выявлена у 12 (60%). Регулярно в поликлинике наблюдались 3 человека (15%), нерегулярно – 17 (85%).

В исследование не включались пациентки со стойким превышением САД ≥ 180 мм рт.ст., ДАД ≥ 110 мм рт.ст.; с вторичной гипертонией; с тяжелой печеночной, почечной или сердечной недостаточностью; с предсердно-желудочковой блокадой II-III степени; с невозможностью временной отмены антигипертензивных препаратов; применяющие ингибиторы МАО, нейролептики, симпатомиметики, опиоиды, антидепрессанты.

Всем пациенткам (при необходимости, после «отмывочного» периода в 2 недели) назначался Эгилок ретард в начальной дозе 25-50 мг в сутки с последующим индивидуальным титрованием дозы до 100 мг. Части больных, не достигших «целевого» АД (140/90 мм рт. ст.), потребовалось назначение комбинированной терапии: добавление гипотиазида 25 мг в сутки.

В соответствии с протоколом исследования пациентки совершили 5 визитов в течение 14 недель:

Визит 1 (нед-2) – скрининг, информированное согласие, отмена антигипертензивных средств, проведение психологического тестирования.

Визит 2 (Д0) – включение, оценка изучаемых параметров, назначение Эгилока ретард в дозе 25 – 50 мг/сут.

Визит 3 (М1) – оценка эффективности, переносимости и приверженности лечению, удвоение дозы Эгилока ретард при необходимости.

Визит 4 (М2) – оценка эффективности, переносимости и приверженности лечению у больных, не достигших целевого АД (140/90 мм рт. ст.), добавление 25 мг гипотиазида.

Визит 5 (М3) – завершение, оценка эффективности, переносимости, приверженности лечению, проведение заключительного психологического тестирования.

В качестве методов исследования когнитивной функции (функции внимания) и эмоциональной сферы (уровень тревоги и депрессии) были использованы стандартизированные психологические методики и шкалы [5, 6]:

1. Корректурная проба (буквенный вариант) – для оценки объема и концентрации внимания.

2. Методика «Расстановки чисел» – для оценки произвольного внимания.

3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), предназначенная для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара.

4. Методика измерения уровня тревожности Тейлора в адаптации Норакидзе.

Полностью курс лечения Эгилком ретард завершили 19 женщин, 1 пациентка отказалась от участия в исследовании в связи с появившейся в начале лечения тошнотой из-за возникшего острого заболевания.

В качестве группы сравнения были взяты пациентки (30 человек), которые наблюдались участковыми врачами поликлиник г. Иванова и получали в качестве гипотензивных препаратов эналаприл различных фирм-производителей в дозе 5-10 мг в сутки или комбинацию эналаприла с гипотиазидом (25 мг в сутки). Группы были сравнимы по возрасту и тяжести АГ. Пациентам группы сравнения проводилось психологическое тестирование при взятии в исследование и через 3 месяца лечения эналаприлом (или комбинацией эналаприла с гипотиазидом).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась на базе пакета Программ «Биостат». При оценке достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты

Наиболее частыми жалобами до начала исследования были: головная боль – у 12 пациенток (60%), головокружение – у 4 (20%), боль в груди – у 6 (30%), сердцебиение – 5 (25%), одышка – у 1 (5%). Отсутствовали жалобы у 1 женщины (5%).

До начала лечения среднее САД составляло $159,05 \pm 2,31$ мм рт.ст., ДАД – $98,75 \pm 1,67$ мм рт.ст., ЧСС – $79,75 \pm 1,61$ уд/мин.

В конце исследования отмечалось достоверное снижение САД и ДАД по отношению к исходным данным. На фоне проводимой терапии ЧСС уменьшилась. Данные приведены в таблице 1.

Динамика САД, ДАД и ЧСС представлена на рисунке 1.

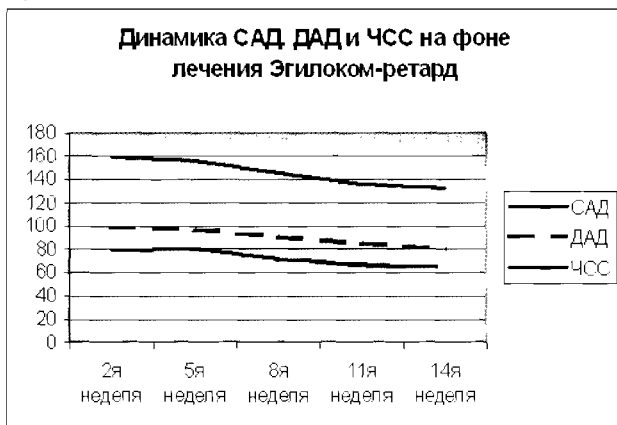


Рисунок 1.

ПОКАЗАТЕЛИ САД, ДАД И ЧСС НА ПРОТЯЖЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ (М±m)

	2я неделя	5я неделя	8я неделя	11я неделя	14я неделя
	1	2	3	4	5
САД, мм рт.ст.	159.05±2.32	156.55±2.18	145.85±1.67*	136.74±1.1*	132.47±1.03*
ДАД, мм рт.ст.	98.75±1.67	97.35±1.3	90.95±0.87*	84.95±0.96*	80.16±0.99*
ЧСС, уд/мин	79.75±1.61	80.7±1.76	71.45±0.96*	66.32±1.15*	64.42±1.23*

Знаком * отмечены достоверные различия показателей по сравнению с исходными значениями (2 неделя исследования) ($p < 0,0001$).

“Целевого” АД в конце исследования достигли все пациентки: при приеме 50 мг Эгилкома ретард в сутки достигли 11 пациенток (57,9%), 100 мг – 6 женщин (31,6%), двум пациенткам (10,5%) потребовалось назначение комбинированной терапии: 100 мг Эгилкома ретард и 25 мг гипотиазида (рис. 2).

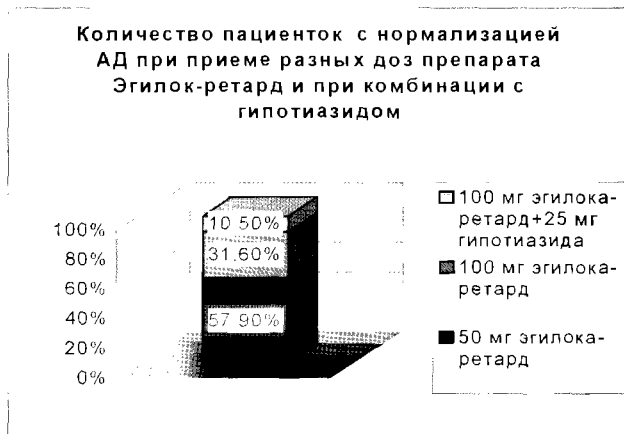


Рисунок 2.

На фоне терапии Эгилкомом ретард количество жалоб постепенно уменьшалось, а на четвертом и пятом визитах (после шестой недели лечения) пациентки не предъявляли жалоб.

Переносимость терапии как хорошую оценили все 19 женщин (100%).

При оценке объема активного внимания по данным «Корректурной пробы» достоверных различий в основной и контрольной группах выявить не удалось. Вероятно, это связано с недостаточной продолжительностью лечения препаратом. Вместе с тем, по данным той же пробы, у 12 пациентов основной группы (63,2%), получавших препарат «Эгилком ретард», отмечено улучшение концентрации внимания. В группе сравнения улучшение отмечено только у 14 пациентов (46,6%).

По методике «Расстановки чисел» улучшение внимания выявлено у 11 больных (57,9%), получавших Эгилком ретард (в группе сравнения – у 13 человек – 43,3%).

По данным шкалы HADS в основной группе до начала лечения у 8 человек выявлен умеренно выраженный («субклинический») уровень тревоги, у 3 – выраженный («клинический») уровень тревоги, у 4 – отмечалась умеренная («субклиническая») депрессия, у 2 – выраженная («клиническая») депрессия. После проведенного лечения препаратом Эгилком ретард выраженной («клинической») тревоги не было отмечено ни у

Таблица 1

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ
(ПО ДАННЫМ ШКАЛЫ HADS) В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ЭГИЛОК РЕТАРД И ЭНАЛАПРИЛОМ (М±m)

Уровень тревоги и депрессии	Эгилок-ретард (n=19)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Умеренная тревога	8 (42,1%)	1 (5,3%)	12 (40%)	5 (16,7%)
Выраженная тревога	3 (15,8%)	-	3 (10%)	1 (3,3%)
Умеренная депрессия	4 (21,1%)	3 (15,8%)	6 (20%)	4 (13,3%)
Выраженная депрессия	2 (10,5%)	1 (5,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)

одной пациентки, умеренно-выраженная («субклиническая») тревога обнаружена только у 1 женщины. Умеренно выраженная депрессия («субклиническая») отмечена у 3 пациентов, выраженная – у 1 человека. Данные приведены в таблице 2.

Уменьшение уровня тревожности в основной группе было подтверждено достоверным ($p=0,033$) снижением этого показателя при проведении тестирования по Шкале Тейлора: суммарный средний уровень тревожности у больных, получавших Эгилок ретард, до лечения составил $29,0 \pm 2,23$ балла (высокий уровень тревожности), после лечения – $21,3 \pm 2,67$ балла (средний уровень тревожности).

В группе сравнения различия уровня тревожности до ($29,5 \pm 3,36$ балла) и после лечения ($25,4 \pm 3,67$ балла) не имели статистической достоверности ($p=0,413$).

Выводы:

1. У всех женщин, взятых под наблюдение с АГ 1-2 степени, лечение препаратом Эгилок ретард оказалось эффективным, при этом монотерапия позволила достичь «целевого» уровня АД у 89,5% женщин, в 10,5% случаев потребовалась комбинированная терапия (присоединение гипотиазида в дозе 25 мг/сут).
2. У всех больных терапия Эгилоком ретард была оценена лечащим врачом как эффективная.
3. Побочные эффекты в ходе исследования не наблюдались ни в одном случае.
4. При 12-недельном лечении препаратом Эгилок ретард отмечается значительное улучшение показателей концентрации внимания и достоверное снижение выраженности тревоги.

Литература

1. Lande MB, Kaezowski JM, Auinger P et al. Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States. J Pediatr 2003; 143: 699-700.

2. Skoog I et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347: 1141-5.

3. Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Подходы к лечению артериальной гипертензии в условиях стационара: коррекция артериального давления и состояние когнитивных функций. Consilium-medicum 2005; 7 (2): 14-18.

4. О.Д. Остроумова, Н.К. Корсакова, Ю.А. Баграмова, Н.А. Варако. Артериальная гипертензия и сосудистая деменция: влияние гипотензивной терапии на когнитивные функции у пожилых больных (клинические и фармакоэкономические аспекты). Consilium-medicum 2003; 5 (5): 261-264.

5. Психологические тесты/Под ред. А.А. Карелина. М.: Владос. 2002. С. 376-399.

6. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Самара: Байрах.1999.