

На правах рукописи



003057114

БУДАНОВА Вера Александровна

**ФАРМАКОДИНАМИКА БЕТАКСОЛОЛА
И МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА КАК ФАКТОР,
ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ
БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ
1–2 СТЕПЕНИ**

Специальность 14 00 06 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'В. Б.' followed by a flourish.

Ульяновск 2007

Работа выполнена на кафедре терапии
государственного образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Пензенский государственный университет»

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор
Олейников В. Э.

Официальные оппоненты доктор медицинских наук, профессор
Искендеров Б. Г.,
доктор медицинских наук
Дупляков Д. В.

Ведущая организация Саратовский государственный
медицинский университет

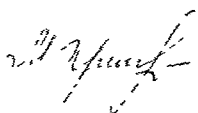
Защита диссертации состоится «30» марта 2007 г в 11⁰⁰ часов
на заседании диссертационного совета ДМ 212 278 06 в ГОУ ВПО
«Ульяновский государственный университет» по адресу г Ульяновск,
Университетская Набережная, 1, аудитория 701

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ
ВПО «Ульяновский государственный университет» и на сайте
[http // www.unl.ulsu.ru](http://www.unl.ulsu.ru)

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу 432000,
г Ульяновск, ул Л Толстого, 42

Автореферат разослан «27» февраля 2007 г

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук,
доцент



М. А. Визе-Хрипунова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы Артериальная гипертония (АГ) является одной из важнейших медико-социальных проблем. Это обусловлено широкой распространенностью заболевания, увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, недостаточным контролем в масштабе популяции и высокой сердечно-сосудистой летальностью (Сидоренко Б А и соавт., 2000, Шальнова С А и соавт., 2001, Кобалава Ж Д, Котовская Ю В, 2002, Kannel W B, 2000). Ежегодно в мире регистрируется 3 млн смертельных исходов АГ, ассоциированных с ней заболеваний и осложнений (Кобалава Ж Д, Котовская Ю В, 2002). Основными целями лечения АГ является не только достижение целевых значений артериального давления (АД), но и предупреждение поражения органов-мишеней, снижение риска ассоциированных клинических состояний и смертности (ВНОК, 2004). Несмотря на широкий выбор лекарственных средств, эффективный контроль АГ остается актуальной проблемой. Известно, что реальная эффективность лечения АГ в России не превышает 12% (Шальнова С А, 2005), в то время как в Англии 25,7%, во Франции 60% (Chamontin B et al, 1997, Primatesta P et al, 2001). Причин этому немало, одна из них – недостаточная приверженность больных к терапии. Более того, по современным представлениям низкий комплаенс является основной причиной неэффективного контроля АД у большинства пациентов (Hosie J et al, 1995). На российском фармацевтическом рынке в настоящее время представлено большое количество антигипертензивных средств, обладающих высокой клинической эффективностью. Препаратами первого ряда при лечении АГ признаны бета-адреноблокаторы (БАБ), доказана их способность уменьшать риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность (ESG consensus document, 2004). Успешное применения БАБ предполагает систематизированные представления о механизмах действия препаратов, особенностях фармакодинамики, возможных побочных реакциях и взаимодействии с другими средствами, дифференцированный выбор препарата в конкретной ситуации. Необходимо также учитывать фармакоэкономический аспект применения БАБ.

Складывающиеся в настоящее время социально-экономические условия, в частности добровольное медицинское страхование в сложившихся коллективах, позволяет с новых позиций рассматривать пути совершенствования антигипертензивной терапии

Цель исследования Сравнительная интегральная оценка влияния длительного лечения бетаксололом и метопролола тартратом на показатели суточного мониторирования АД (СМАД), кардиогемодинамику и вариабельность сердечного ритма у больных эссенциальной гипертонией I–II степени

Задачи исследования При выполнении данной работы в соответствии с поставленной целью решались следующие задачи

1 Выявить различия в характере влияния метопролола тартрата и бетаксолола на показатели СМАД через 24, 48, 96 недель применения

2 Оценить влияние длительной терапии бетаксололом и метопролола тартратом на ремоделирование сердца

3 Оценить влияние бета-адреноблокаторов на временные показатели вариабельности сердечного ритма при 24-недельном применении

4 Проанализировать совокупность факторов, обуславливающих приверженность к антигипертензивной терапии

5 Разработать концептуальный подход к формированию высокой приверженности к лечению АГ в организованном коллективе

Научная новизна Впервые проведена сравнительная комплексная оценка клинической эффективности 96-недельного применения бетаксолола и метопролола тартрата. Изучено влияние длительной терапии бетаксололом и метопрололом на суточный профиль АД, ремоделирование сердца, показатели вариабельности сердечного ритма. Впервые выявлены изменения комплекса временных показателей ВРС, характеризующие позитивное влияние БАБ на вегетативную регуляцию сердечной деятельности при 24-недельном применении. Проведен анализ факторов, влияющих на комплаентность больных к антигипертензивной терапии бетаксололом и метопролола тартратом. Впервые представлено сравнение метопролола тартрата и бетаксолола в фармакоэкономическом аспекте, и произведен расчет стоимости лечения этими препаратами

Практическая ценность работы Выявлено, что метопролола тартрат при однократном приеме не обладает 24-часовым действием, но с помощью индивидуального подбора дозы и кратности приема удается достичь сопоставимого с бетаксололом антигипертензивного эффекта. Определены оптимальные дозы этих БАБ для достижения антигипертензивного эффекта. Показано, что метопролола тартрат является антигипертензивным средством с минимально выраженными побочными действиями. Выявлены фармакодинамические факторы, определяющие приверженность к терапии бетаксолола и метопрололом тартратом. Разработан алгоритм оказания помощи больным АГ в организованном коллективе. Показаны существенные преимущества систематизированного подхода к достижению высокой приверженности лечению АГ, реализация которого возможна при добровольном медицинском страховании пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1 Применение метопролола тартрата и бетаксолола в индивидуально подобранных дозах при систематическом мониторинге клинической эффективности характеризуется высокой приверженностью к антигипертензивной терапии.

2 Метопролола тартрат и бетаксолол при 96-недельном лечении больных АГ 1–2 степени оказывают позитивное влияние на кардиогемодинамику и гармонизируют вегетативный баланс.

3 Формированию приверженности к гипотензивной терапии способствует комплекс мероприятий, для реализации которых в сложившихся коллективах целесообразно добровольное медицинское страхование пациентов.

Внедрение результатов исследования Основные положения, результаты и выводы проведенных исследований внедрены в практическую деятельность кардиологических отделений Областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко, городской больницы № 5 г. Пензы, а также в учебный процесс на кафедре терапии Медицинского института ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет».

Апробация работы Материалы и основные положения диссертации докладывались на Российских Национальных конгрессах кардиологов.

(Москва, 2005, 2006), на XII, XIII Российских Национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2005, 2006), на конференции «Качественное использование лекарств и фармаконадзор» (Казань, 2005), на юбилейной конференции Ивановской государственной медицинской академии (Иваново, 2005), на XII научных чтениях памяти академика Н Н Бурденко (Пенза, 2006)

Публикации По теме диссертации опубликовано 17 работ

Объем и структура работы Диссертация состоит из введения, обзора литературы (1 глава), описания материалов и методов исследования (2 глава), изложения полученных клинических данных (3–4 главы), заключения, выводов и практических рекомендаций Работа изложена на 137 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 рисунками, 25 таблицами

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных

В открытое, клиническое, проспективное исследование включено 98 человек 55 (56,1%) мужчин и 43 (43,9%) женщины в возрасте от 40 до 59 лет (средний возраст $46,1 \pm 1,8$ лет), страдающих АГ 1–2 степени, I–III стадии (ВНОК, 2004) Давность АГ колебалась от 1 до 18 лет и в среднем составляла $8,2 \pm 1,6$ года Пациенты включались в исследование после подтверждения диагноза гипертонической болезни по результатам офисного измерения АД при трехкратном посещении врача и 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 считали 1) симптоматические АГ, 2) нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, 3) нестабильная стенокардия, 4) застойная сердечная недостаточность, 5) синдром слабости синусового узла, 6) синоатриальная и атриовентрикулярная блокада 2–3 степени, 7) инсулинзависимый сахарный диабет Антигипертензивная эффективность пролонгированных кардиоселективных бета-адреноблокаторов оценивалась у 68 человек Пациенты были распределены

на сопоставимые группы первая группа (35 человек) получала бетаксолол (Локрен[®], Sanofi-Aventis, Франция), вторая группа (33 человека) – метопролола тартрат (Эгилок ретард[®], Egis, Венгрия), третья группа немедикаментозного лечения включала 30 человек

Препараты назначались после 2-недельного отмывочного периода бетаксолол в начальной дозе 10 мг/сут, метопролол – 50 мг/сут Титрование дозы производили с учетом ЧСС, АД и клинической эффективности на 2, 4, 8, 12 неделях, а также 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

Методы исследования

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили до начала лечения и на фоне лекарственной терапии через 24, 48 и 96 недель на аппарате ВР Lab («Петр Телегин», Нижний Новгород) 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) Оценивались 1) усредненные показатели САД, ДАД, ЧСС в различные периоды суток, 2) среднесуточное пульсовое АД (ПД), 3) среднее АД (АД_{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)

Эхокардиографическое исследование проводили амбулаторно до начала лечения и через 24 и 48 недель на аппарате Aloka 4000 Plus с помощью мультисигментного датчика 2,5/3,5/4,0 МГц Массу миокарда (ММЛЖ) определяли по формуле R Devereux и N Reicher (1977) и индексировали на площадь поверхности тела (ИММЛЖ) Критерием ГЛЖ считали величину ИММЛЖ для мужчин более 125 г/м², для женщин – 110 г/м² (Koren et al) Объемные показатели ЛЖ для расчета фракции выброса определяли по методике L Teicholtz Рассчитывали также минутный объем кровообращения (МО), сердечный индекс (СИ), величину

общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) Диастолическую функцию ЛЖ оценивали методом доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме с расчетом общепринятых показателей. Оценку степени нарушения диастолической функции ЛЖ проводили согласно рекомендациям Nishimura R F (1997)

Суточный мониторинг ЭКГ проводили с использованием аппаратного комплекса «Астрокард» («Медитек», Россия). Оценивали вариабельность ритма сердца (ВРС) по показателям, рекомендованным при анализе 24-часовых записей Американской кардиологической ассоциацией

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

Оценивали *приверженность* пациентов к антигипертензивной терапии по индексу комплаентности, который рассчитывали как отношение принятых доз препарата к количеству выданных на месяц, выраженное в процентах. В соответствии с ним делили пациентов на группы с высоким, средним и низким уровнем комплаенса соответственно при его значениях более 80%, 20–80% и ниже 20%

С целью *фармакоэкономического анализа* использовали анализ минимизации затрат и анализ стоимости–эффективности. Рассчитывали коэффициент затратной эффективности (K_{eff} , 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

Статистическая обработка результатов исследования

Для количественной обработки данных использовали методы вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0. При нормальном распределении для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента, значения представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при асимметричном распределении в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль), а для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона. Для категориальных переменных данные представляли как долю (процентное

отношение), сравнение проводилось с использованием критерия χ^2 с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Для исследования взаимосвязи между признаками применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Основные результаты исследования

Анализ исходных показателей САД, ДАД и ЧСС, полученных при офисном измерении, показывал умеренное их повышение в обеих группах. На фоне лечения наблюдали в 1-й и 2-й группе соответственно следующую динамику САД: снижалось на 11% и 10,3%, ДАД – 13% и 15,8%. Однако сопоставимый гипотензивный эффект, стабильно сохранявшийся при фиксированных дозах препарата, удалось достичь в 1-й группе в первые 4 недели, во 2-й группе через 8–12 недель, причем требовался регулярный контроль показателей гемодинамики и индивидуальная коррекция (увеличение дозы, назначение комбинации с гидрохлортиазидом) у больных с недостаточным снижением АД на различных этапах исследования. Нормализацию АД на фоне монотерапии наблюдали у 75% пациентов, получающих бетаксолол, в средней дозе 15–15,6 мг и у 60,1% – метопролола тартрат (113–120 мг). Бетаксолол оказывал более выраженное действие на ЧСС, снижая ее на 20%, метопролол – на 15%. В 3-й группе за время наблюдения (96 недель) средние цифры САД в целом по группе увеличивались на 6,4%, ДАД – на 8,4%.

На фоне лечения в обеих группах при нормализации АД наблюдали достоверное повышение качества жизни. В 1-й группе уменьшалась частота кризовых состояний на 76%, во 2-й на 48%, в отличие от группы немедикаментозного лечения, где по мере прогрессирования АГ через 96 недель качество жизни достоверно снижалось.

Частота встречаемости побочных явлений в 1-й группе значительно превышала таковую во 2-й группе. На фоне приема бетаксолола наблюдались преимущественно признаки, обусловленные развитием брадикардии: одышка, общая слабость, головокружение при физической нагрузке. Именно нежелательные явления обуславливали в 66,7% случаев выбывание из исследования больных, получавших бетаксолол. В связи с

меньшим бета-адреноблолирующим действием метопролола тартрата во 2-й группе подобных жалоб не было. При его приеме побочные явления были связаны со способностью препарата проникать через гематоэнцефалический барьер, что приводило к появлению головных болей, головокружения, купировавшихся самопроизвольно и не служивших причинами отказа от лечения.

Более полное представление о влиянии антигипертензивной терапии на суточный профиль АД можно получить с помощью СМАД (Кобалава Ж Д, 2004)

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 за ночь на 81 и 57,4%. Также достоверно уменьшалась ЧСС, причем более выражено в дневные часы по сравнению с ночными, такую динамику отмечали и у других показателей СМАД (таблица 1)

По результатам СМАД на 24-й неделе гипотензивный эффект метопролола тартрата неравномерно распределялся в течение суток, и наиболее выраженное действие наблюдалось в дневное время, т.е. в первые 12 часов приема препарата. При анализе причин низкой эффективности в ночное время выяснилось, что у 9 пациентов по результатам СМАД не достигались целевые значения АД. Этим и определялась суммарная тенденция вышеизложенных показателей.

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%, за ночь – 8,2 и 8,4%, которая сохранялась через 96 недель исследования (таблица 2)

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

Таким образом, в группах сравнения отмечали сопоставимый гипотензивный эффект с некоторым преобладанием в 1-й группе. Бетаксолол снижал ЧСС в большей степени, чем метопролол, соответственно на 20 и 15% днем и на 12 и 6% ночью (таблицы 1, 2)

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне лечения бетаксололом

Показатель	Неделя 0	На фоне лечения	
		Неделя 24	Неделя 96
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)****
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 * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$, сравнение производили с исходными значениями (неделя 0)

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

Таблица 2

Динамика показателей СМАД на фоне лечения
метопролола 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, %	79,7 ± 7,1	67,8 ± 5,3****	68,9 ± 8,2****
ПАД, мм рт ст	47,0 ± 28,1	15,0 ± 18,4****	28,6 ± 29,1*
АД _{ср} , мм рт ст	53,7 ± 26,2	21,7 ± 16,3****	30,8 ± 24,0**
ЧСС в 1 мин	111 ± 12,9	87,6 ± 9,6****	88,3 ± 12,1****
ИДП	50,0 ± 7,3	47,8 ± 5,4**	46,0 ± 6,5*
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	58,6 ± 32,0	31,0 ± 26,6***	44,3 ± 29,9*
ЧСС в 1 мин	85,1 ± 13,6	75,2 ± 10,5***	73,9 ± 9,3****
ИДП	48,0 ± 7,8	45,9 ± 6,3	46,2 ± 6,8*

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

Бетаксолол достоверно уменьшал СУП АД с 4.00 до 10.00 часов в 1,3 и 2 раза по САД и ДАД после 48 недель применения. Динамика этого показателя, отражающего величину и время утреннего подъема АД, указывает на более чем 24-часовую продолжительность действия бетаксолола, что имеет большое практическое значение при нерегулярном приеме препарата. Во 2-й группе достоверную динамику через 48 недель имел показатель ВУП ДАД, характеризующий абсолютные показатели АД.

По результатам ЭхоКГ у 28,6% больных в 1-й группе и у 21,2% во 2-й было выявлено нарушение диастолической функции по типу нарушения раннего диастолического наполнения с увеличением кровотока во время предсердной систолы, сопровождающееся уменьшением отношения E/A и увеличением ВИВР.

Оба препарата способствовали достоверному изменению распределения трансмитрального кровотока в пользу быстрого наполнения (V_e) и уменьшению ВИВР. При этом скорость пика E уменьшалась в сравниваемых группах соответственно на 32,5 и 12,2%, ВИВР уменьшалось на 20,6 и 11,4%, скорость пика A увеличивалась на 10,0 и 4,7%, соответственно увеличивалось соотношение E/A (рис. 1).

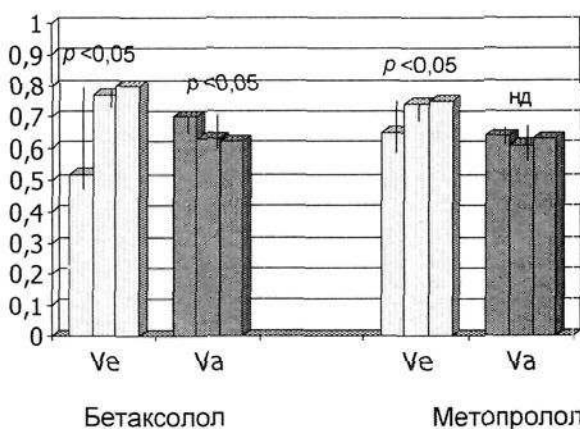


Рис. 1 Показатели трансмитрального кровотока у больных с гипертрофическим типом его нарушения на фоне 24-, 48-недельного лечения бетаксололом и метопролола тартратом

Таким образом, более благоприятное влияние на диастолическую дисфункцию оказывал бетаксолол, что находило достоверную корреляцию с динамикой ЧСС в 1-й и во 2-й группах соответственно с V_e ($r = -0,3$, $p < 0,05$) и ($r = -0,2$, $p < 0,05$), ВИВР – ($r = 0,6$, $p < 0,05$) и ($r = 0,4$, $p < 0,05$)

Терапия бетаксололом привела к достоверной динамике суточных показателей ВРС. Так, показатель MeanNN увеличивался на 14%, SDNN₁ – на 10,7%, ModeNN – на 23,4%. Наибольшее влияние препарат оказывал на показатель RMSSD, который возрастал на 40,7%, и pNN50, возрастающий на 119,5%. Из спектральных показателей увеличивался VLFp на 12,6%. Симпато-вагальное отношение уменьшалось на 33,7% преимущественно за счет увеличения (на 43%) активности волн высокочастотного диапазона. 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 увеличивался на 12,3%, SDNN₁ – на 18,6%, ModeNN – на 23,6%. Так же, как и бетаксолол, наибольшее влияние препарат оказывал на показатель RMSSD, который возрастал на 47,1%, и pNN50, возрастающий на 294,9%.

Таким образом, оба препарата способствовали уменьшению симпатических влияний на миокард и усилению вагусного контроля сердечной деятельности с тем различием, что метопролол 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.

По степени комплаентности пациенты двух групп распределялись следующим образом: в 1-й группе с высокой степенью приверженности – 35,0%, со средней – 33,5% и низкой – 31,5%, во второй соответственно 33,3, 27,3, 39,4%. Таким образом, по степени комплаентности сравниваемые БАБ достоверно не различались. Из значимых факторов, влияющих на приверженность к антигипертензивной терапии, в данном

исследовании выделили выраженность клинической симптоматики АГ, нежелательные реакции препаратов, стабильность антигипертензивного действия Комплаенс, определяющийся фармакодинамическими особенностями, снижался в связи с нежелательными явлениями при приеме бетаксолола (66,7%) и неэффективностью терапии при приеме метопролола (15,2%) Напротив, отсутствие нежелательных реакций и стойкое стабильное снижение АД, особенно при однократном приеме, повышали комплаенс антигипертензивной терапии

Для оптимального выбора конкретного БАБ 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 4 недели на фоне монотерапии метопролола тартратом, среднегодовая стоимость лечения была ниже, чем при лечении бетаксололом, соответственно при значениях K_{eff} 308,8 руб/мм рт ст и 357,9 руб/мм рт ст Отсутствие нормализации АД в первые 4 недели требовало увеличения дозы препарата, назначения комбинированной терапии, дополнительного мониторинга эффективности лечения, что приводило к увеличению стоимости лечения метопрололом на 29,9%

В настоящем исследовании получены достаточно высокие цифры приверженности к лечению АГ бета-адреноблокаторами Между тем в литературе сообщается о более скромном комплаенсе при проведении гипотензивной терапии БАБ (Boscuzzi S J, 2001) Существенное улучшение результатов объясняется, очевидно, воздействием на целевую группу на популяционном уровне с учетом всех факторов повышения приверженности – со стороны врача, пациента, проводимой терапии, с привлечением руководства, профкома предприятия и системы добровольного медицинского страхования

На рисунке 2 представлен алгоритм действий, направленных на формирование высокого комплаенса к лечению АГ в организованном коллективе

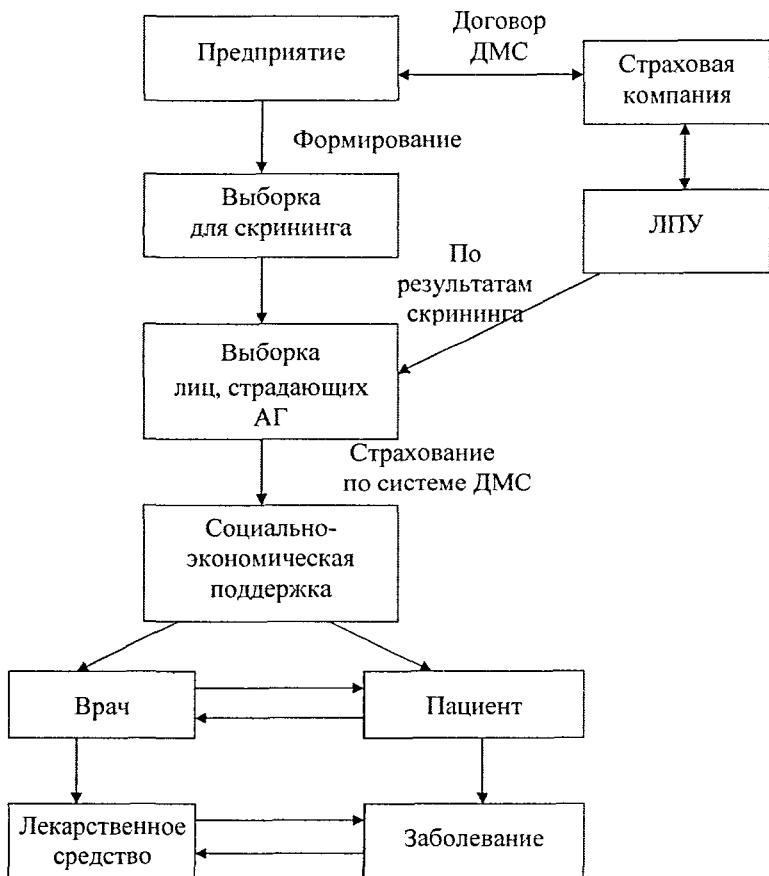


Рис 2 Алгоритм формирования высокой приверженности к лечению АГ 1–2 степени

ВЫВОДЫ

1 При монотерапии бетаксоллол в дозе $15 \pm 1,2$ мг эффективен у 75% больных АГ 1–2 степени, метопролола тартрат в дозе $113 \pm 6,7$ мг – у 60,1%. Анализ показателей СМАД – САД, ДАД, ИВ, показателей утренней динамики АД – выявил неравномерный антигипертензивный эффект метопролола тартрата в течение суток. Коррекция дозы, кратности и

времени приема обеспечивали сопоставимый с бетаксололом антигипертензивный эффект. 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 в большей степени, чем метопролол, снижает ЧСС.

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

3 Длительное применение БАБ способствует гармонизации вагосимпатических влияний на сердце. Метопролола тартрат значимо влиял на подавляющее большинство показателей ВРС, однако на протяжении суток отмечалась нестабильность показателей с максимумом эффекта в вечернее время. Бетаксолол позитивно изменял вегетативный дисбаланс по меньшему числу показателей ВРС, однако этот эффект стабильно фиксировался на протяжении всех циркадных интервалов в течение суток.

4 Составляющая комплаентности антигипертензивной терапии БАБ, определяющаяся особенностями их фармакодинамики, снижается при приеме бетаксолола в основном из-за нежелательных явлений, при приеме метопролола тартрата – из-за неэффективности терапии.

5 Факторами, определяющими приверженность к лечению АГ в организованной популяции, являются со стороны пациента – устойчивая мотивация к лечению, со стороны администрации – финансирование обследования и лечения в достаточном объеме, со стороны врача – владение современными методиками курации больных АГ, включая информационную поддержку, со стороны проводимой терапии – отсутствие нежелательных явлений, индивидуальный подбор препарата и дозы, что обеспечивает стабильный эффект, со стороны заболевания – клинически выраженное течение. Воздействие на целевую группу значительно повышает показатели приверженности к антигипертензивной терапии.

Практические рекомендации, составленные по материалам диссертации

1 Оптимальной дозой бетаксолола для лечения АГ 1–2 степени можно считать 10–20 мг, а метопролола тартрата – 100–150 мг, а дальнейшее увеличение дозы не приводит к усилению гипотензивного эффекта. Равномерность и степень антигипертензивного эффекта необходимо оценивать с помощью СМАД. При недостаточной коррекции АД целесообразно прибегнуть к комбинированной терапии с мочегонными средствами в малых дозах. Метопролола тартрат предпочтительнее у больных с мягкой АГ, имеющих склонность к брадикардии, особенно в сочетании с ИБС.

2 Достижение клинически значимого антигипертензивного, кардиопротективного эффекта, улучшения качества жизни может быть обеспечено систематическим применением бета-адреноблокаторов.

3 При выборе антигипертензивной терапии следует руководствоваться не только его прямой стоимостью, но и эффективностью, безопасностью в каждой конкретной клинической ситуации, что обеспечивало бы больному наиболее приемлемое качество жизни с учетом реальных возможностей.

4 Эффективной организацией квалифицированной амбулаторной лечебно-профилактической работы в коллективах способствует добровольное медицинское страхование лиц, включенных в долгосрочные оздоровительные программы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1 Буданова, В. А. Клиническая эффективность и особенности приверженности 48-недельной терапии Эгилоком ретард у больных мягкой и умеренной гипертонией / В. Э. Олейников, В. А. Буданова, А. В. Кулюцин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2006 – № 2 – С. 25–31.

Статьи и материалы конференции

2 Буданова, В. А. Влияние селективного β -блокатора бетаксолола на диастолическую функцию левого желудочка / В. А. Буданова,

А В Кулюцин, А С Герасимова, В Э Олейников // XII Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» материалы докл – М, 2005 – С 73

3 Буданова, В А Опыт применения Эгилока ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией / В Э Олейников, В А Буданова, А В Кулюцин, И Б Матросова // XII Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» материалы докл – М, 2005 – С 494

4 Буданова, В А Эффективность лечения престариумом больных мягкой и умеренной гипертензией / В Э Олейников, И Б Матросова, А В Кулюцин, В А Буданова Ю А Томашевская // XII Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» материалы докл – М, 2005 – С 494

5 Буданова, В А Динамика показателей СМАД в оценке антигипертензивной эффективности Эгилока ретард у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / В Э Олейников, В А Буданова, А В Кулюцин // Достижения и трудн совр кардиологии материалы докл. – М Анахарсис, 2005 – С 22

6 Буданова, В А Клиническая эффективность 32-недельной терапии Эгилоком ретард и его влияние на вариабельность сердечного ритма у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией / В Э Олейников, В А Буданова, А В Кулюцин // Фарматека – 2005 – № 20 – С 31–38

7 Буданова, В А Динамика показателей вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертензией на фоне 24-недельной терапии ретардированной формой метопролола / А В Кулюцин, В А Буданова, В Э Олейников // Качественное использование и фармаконадзор – Казань, 2005 – С 173–174

8 Буданова, В А Особенности суточного профиля АД на фоне 24-недельного лечения ретардированной формой метопролола / В А Буданова, А В Кулюцин, В Э Олейников // Качественное использование и фармаконадзор – Казань, 2005 – С 160–161

9 Буданова, В А Динамика показателей вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертензией 1–2 стадии на фоне 48-недельного лечения Эгилоком ретард / В Э Олейников, В А Буданова, А В Кулюцин // Всероссийская научно-практическая конференция

«Артериальная гипертония разнообразие клинических форм, сосудистые осложнения» материалы научных работ – Иваново, 2005 – С 59

10 Буданова, В А Динамика показателей вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертонией 1–2 стадии на фоне 48-недельного лечения Эгилоком ретард / В Э Олейников, А В Кулюцин, В А Буданова // Всероссийская научно-практическая конференция «Артериальная гипертония разнообразие клинических форм, сосудистые осложнения» материалы научных работ – Иваново, 2005 – С 65

11. Буданова, В А Опыт 48-недельного применения высокоселективного β -блокатора бетаксолола у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / В А Буданова, А В Кулюцин, В Э Олейников // XIII Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» материалы докл – М, 2006 – С 367

12 Буданова, В А Динамика показателей вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертонией 1–2 степени на фоне 48-недельной терапии бетаксололом / В Э Олейников, А В Кулюцин, В А Буданова // XIII Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» материалы докл – М, 2006 – С 367

13 Буданова, В А Показатели вариабельности сердечного ритма у больных эссенциальной артериальной гипертонией 1–2 степени / А В Кулюцин, В А Буданова, Т А Климашевич // Окружающая среда и здоровье сборник статей III Всероссийской научно-практической конференции – Пенза РИО ПГСХА, 2006 – С 36–39

14 Буданова, В А Клиническая эффективность и особенности комплаенса 12-месячного применения Эгилока ретард / В А Буданова // XV научные чтения памяти академика Н Н Бурденко «Актуальные вопросы современной клинической медицины» – Пенза, 2006 – С 51

15 Буданова В А Бетаксолол (Локрен) в клинических исследованиях последних лет опыт применения у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией / Ю Б Белоусов, М В Леонова, В Э Олейников, В А Буданова, А В Кулюцин // Фарматека–2006 – № 11 – С 50–55

16 Буданова, В А Эффективность кардиоселективных пролонгированных бета-адреноблокаторов бетаксолола и метопролола у больных мягкой и умеренной гипертонией / В А Буданова, А В Кулюцин, В Э Олейников // Российский национальный конгресс кардиологов «От

диспансеризации к высоким технологиям» материалы конгресса – М, 2006 – 58 с

17 Буданова, В А Использование variability сердечного ритма для выявления гиперсимпатикотонии у больных артериальной гипертонией / А А Кулюцин, В А Буданова, В Э Олейников // Российский национальный конгресс кардиологов «От диспансеризации к высоким технологиям» материалы конгресса – М, 2006 – 207 с

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

БАБ – бета-адреноблокаторы

ВАР АД – variability АД

ВИВР – время изоволюметрического расслабления

ВРС – variability ритма сердца

ВУП – величина утреннего подъема

ДАД – диастолическое АД

ИВ – индекс времени гипертензии

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МО – минутный объем

САД – систолическое АД

СИ – суточный индекс

ЧСС – частота сердечных сокращений

БУДАНОВА Вера Александровна

**ФАРМАКОДИНАМИКА БЕТАКСОЛОЛА
И МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА КАК ФАКТОР,
ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ
БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ
1-2 СТЕПЕНИ**

Специальность 14 00 06 – кардиология

Подписано в печать 26 02 07 Формат 60×84¹/₁₆

Усл печ л 1,40

Заказ № 003857 Тираж 100

Информационно-издательский центр ПГУ

Пенза, Красная, 40, т 56-47-33