

Лечение артериальной гипертензии: результаты открытого исследования ПРОЛОНГЕР-2*

А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, В.Г. Яковенко

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, лечение, β -адренергические блокаторы, метопролол ретард

Бета-адренергические блокаторы (β -АБ) в действующих сейчас рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (АГ) рассматривают в качестве одной из групп антигипертензивных средств «первой линии» [2, 5, 9]. Результаты недавних исследований LIFE [7] и ASCOT-BPLA [11], а также известный метаанализ В. Carlberg и соавторов [6] послужили основанием для некоторых сомнений по поводу места β -АБ в лечении неосложненной АГ. Следует принять во внимание, что эти сомнения могут касаться лишь атенолола, поскольку именно он в вышеназванных исследованиях и метаанализе отчетливо проигрывал препаратам сравнения во влиянии на прогноз у больных с АГ. Другие β -АБ в полной мере удерживают позицию ведущих антигипертензивных лекарственных средств [3, 5, 8]. Широко применяется в лечении АГ β -АБ метопролол – прекрасно изученный кардиоселективный липофильный препарат без внутренней симпатомиметической активности, обладающий доказанными в крупных исследованиях благоприятными эффектами на сердечно-сосудистый прогноз. Препараты метопролола (как короткодействующие, так и – в последнее время все чаще – пролонгированного действия) активно используют в лечении как неосложненной эссенциальной АГ, так и при сочетании АГ с различными сопутствующими состояниями, а также при симптоматических АГ [1, 3, 12].

Одной из наиболее востребованных в широкой клинической практике Украины лекарственных форм метопролола явился ретардный препарат метопролола тартрата (эгилок ретард, «Egis», Венгрия). В отечественном исследовании ПРОЛОНГЕР, проводившемся в 2004 г. в семи клиниках Украины, препарат продемонстрировал устойчивый антигипертензивный эффект при однократном приеме в течение

суток, благоприятное влияние на суточный профиль артериального давления (АД) и отличную переносимость [4]. Немаловажной характеристикой препарата является весьма умеренная цена, что определяет его доступность для пациентов.

Обоснование и протокол исследования ПРОЛОНГЕР-2. Исследование ПРОЛОНГЕР проводили в условиях крупных кардиологических клиник, с использованием фиксированного протокола исследования и достижением достаточно высоких целевых дозировок препарата (в исследование вошли 130 пациентов, средняя достигнутая доза метопролола составила 211 мг/сут) [4]. Реальные практические условия и условия, создаваемые в клинических исследованиях, значительно различаются, что нередко затрудняет внедрение данных из четко спланированных исследований в широкую практику. В связи с этим в 2005 г. в Украине было проведено значительно более широкое исследование ПРОЛОНГЕР-2.

Целью исследования явилась оценка антигипертензивной эффективности и переносимости препарата метопролола ретарда в лечении больных с эссенциальной АГ 1–2-й степени врачами-терапевтами широкой практики.

Задачи исследования заключались в следующем:

- в условиях широкой клинической (терапевтической) практики оценить антигипертензивную эффективность метопролола ретарда у большого массива «неотобранных» пациентов с эссенциальной АГ 1–2-й степени (в «общей популяции пациентов с эссенциальной АГ»);
- изучить влияние метопролола ретарда на особенности самочувствия пациентов с АГ;
- оценить переносимость и возможные побочные эффекты метопролола ретарда;

* ПРОЛОНГЕР – открытое исследование эффективности и переносимости препарата метопролола ПРОЛОНГированного действия Эгилок-Ретард у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (фаза 2 – врачи-терапевты широкой практики).

– оценить особенности тактики назначения β -АБ (на примере метопролола ретарда) врачами-терапевтами широкой практики.

Врачам, участвовавшим в исследовании, был предложен краткий и достаточно «свободный» протокол, включавший:

– отбор больных с эссенциальной АГ 1–2-й степени (мягкой и умеренной) при отсутствии противопоказаний к применению β -АБ;

– назначение для антигипертензивной терапии метопролола ретарда кратностью 1 раз в сутки. Препарат могли назначать в виде монотерапии или в качестве компонента комбинированного лечения, подбор дозировок происходил на усмотрение врача (желательным являлось достижение стандартных целевых уровней АД – менее 140/90 мм рт. ст. в целом и менее 130/80 мм рт. ст. для больных с сахарным диабетом). Длительность применения метопролола ретарда составляла 4 нед;

– до начала лечения метопрололом ретардом, а также спустя 2 и 4 нед от начала терапии – оценку жалоб больного, сопутствующей терапии, трехкратное измерение АД в положении сидя, регистрация электрокардиограммы;

– суммарную оценку результата лечения врачом (от «очень хорошего» до «отсутствия эффекта»);

– оценку переносимости терапии.

По итогам наблюдения за больными врач заполнял формализованные карты, на основе которых была создана база данных (Microsoft Office Excel 2003). Обработку материала выполняли с помощью общепринятых статистических методов. Средние величины представляли в виде $M \pm$ стандартное отклонение. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Характеристика больных. В исследовании ПРОЛОНГЕР-2 приняли участие более 600 врачей-терапевтов (в небольшом количестве были представлены также кардиологи) из всех областей Украины. В исследование вошло 6000 больных с АГ, характеристика которых представлена в табл. 1.

Обращает на себя внимание достаточно большое количество вошедших в исследование лиц в возрасте 60 лет и старше – 39,4 % (причем 2,7 % больных были в возрасте более 80 лет). Несмотря на указание в протоколе о включении в исследование больных с мягкой и умеренной АГ, достаточно большое количество пациентов имело величины АД, соответствующие критериям тяжелой АГ. Так, уровни САД 180 мм рт. ст. и выше отмечали у 38,4 % пациентов; уровни диастолического АД 110 мм рт. ст. и выше – у 19,9 %.

Таблица 1

Характеристика больных с артериальной гипертензией, вошедших в исследование ПРОЛОНГЕР-2

| Показатель | Количество больных | | M \pm CO |
|--------------------------------|--------------------|------|------------------|
| | абс. | % | |
| Пол: | | | |
| мужчины | 3534 | 58,9 | |
| женщины | 2466 | 41,1 | |
| Длительность АГ, лет | | | 10,5 \pm 7,9 |
| Наличие АГ в семейном анамнезе | 4265 | 71,1 | |
| Возраст, лет: | | | 56,9 \pm 12,2 |
| < 20 | 13 | 0,2 | |
| 20–40 | 438 | 7,3 | |
| 40–60 | 3186 | 53,1 | |
| 60–80 | 2202 | 36,7 | |
| > 80 | 161 | 2,7 | |
| САД, мм рт. ст.: | | | 168,9 \pm 19,0 |
| 140–159 | 1176 | 19,6 | |
| 160–179 | 2640 | 44,0 | |
| 180–200 | 1632 | 27,2 | |
| > 200 | 552 | 9,2 | |
| ДАД, мм рт. ст.: | | | 98,7 \pm 11,2 |
| 90–99 | 2046 | 34,1 | |
| 100–109 | 2754 | 45,9 | |
| 110–120 | 774 | 12,9 | |
| > 120 | 426 | 7,1 | |
| Курение | 1420 | 23,7 | |
| Стаж курения, лет*: | | | 19,6 \pm 11,1 |
| < 5 | 53 | 3,7 | |
| 5–10 | 358 | 25,2 | |
| > 10 | 1009 | 71,1 | |
| Количество сигарет в сутки*: | | | 13,8 \pm 11,1 |
| < 10 | 469 | 33,0 | |
| 10–20 | 552 | 38,9 | |
| > 20 | 399 | 28,1 | |

Примечание. * – подсчет для лиц, которые курят; ° – процент от количества курящих ($n=1420$). CO – стандартное отклонение. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Из сопутствующих заболеваний были представлены ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 2710 (45,1 %) (перенесенный инфаркт миокарда отмечен у 286 (4,8 %) больных); сахарный диабет – у 313 (5,2 %). Клинические проявления сердечной недостаточности наблюдали у 184 (3,1 %) больных. У 71 (1,2 %) пациента регистрировали наджелудочковую экстрасистолическую аритмию; у 65 (1 %) – желудочковую экстрасистолическую аритмию; у 54 (0,9 %) – мерцание/трепетание предсердий.

По данным анализа электрокардиограмм пациентов, признаки гипертрофии левого желудочка отмечены у 5050 (84,1 %) больных; отклонение электрической оси сердца влево – у 3911 (65,1 %); неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса – у 2293 (38,2 %).

Таблиця 2

Дозировки метопролола ретарда на разных этапах лечения у больных, вошедших в исследование ПРОЛОНГЕР-2

| Доза метопролола ретарда, мг/сут | Количество больных | | | | | |
|----------------------------------|--------------------|------|-------------|------|-------------|------|
| | в начале | | через 2 нед | | через 4 мес | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 25 | 1676 | 27,9 | 976 | 16,2 | 1597 | 26,6 |
| 50 | 3158 | 52,6 | 3176 | 52,9 | 2736 | 45,6 |
| 100 | 1066 | 17,8 | 1584 | 26,4 | 1346 | 22,4 |
| 150 | 55 | 0,9 | 181 | 3,0 | 165 | 2,7 |
| 200 | 45 | 0,8 | 83 | 1,5 | 156 | 2,6 |
| Средняя (M±CO) | 53,6±31,5 | | 63,2±32,9 | | 59,0±35,7 | |

Таблиця 3

Анализ жалоб пациентов, вошедших в исследование ПРОЛОНГЕР-2, на разных этапах лечения

| Показатель | Количество больных | | | | | |
|---|--------------------|------|-------------|------|-------------|------|
| | до начала | | через 2 нед | | через 4 нед | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Сердцебиение | 3034 | 50,5 | 2351 | 39,1 | 577 | 9,6 |
| Головная боль | 3122 | 52,0 | 2937 | 48,9 | 1357 | 22,6 |
| Покраснение лица | 2143 | 35,7 | 888 | 14,8 | 294 | 4,9 |
| Количество приступов стенокардии в сутки: | | | | | | |
| нет | 3766 | 62,7 | 4403 | 73,5 | 5130 | 85,5 |
| 1–2 | 1211 | 20,3 | 1291 | 21,5 | 801 | 13,4 |
| 3–5 | 872 | 14,5 | 281 | 4,6 | 57 | 0,85 |
| > 5 | 151 | 2,5 | 25 | 0,4 | 12 | 0,05 |

До включения в исследование 1099 (18,3 %) больных не принимали антигипертензивной терапии; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получали 2540 (42,3 %) больных; блокаторы кальциевых каналов – 1017 (16,9 %); β-АБ – 477 (7,9 %); препараты центрального действия – 414 (6,9 %); диуретики – 372 (6,2 %); комбинированный препарат адельфан – 684 (11,4 %).

Результаты и их обсуждение

А. Характеристика лечебного режима. Моно-терапию метопрололом ретардом использовали у 2300 (38,3 %) больных; комбинацию его с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – у 2278 (37,8 %); с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов – у 934 (15,5 %); с препаратами центрального действия – у 312 (5,2 %); с диуретиками – у 176 (3,1 %).

В табл. 2 приведены дозировки метопролола ретарда, применявшиеся на различных этапах лечения.

С достаточно высокой частотой как в начале исследования, так и в последующем использовали дозу метопролола ретарда 25 мг/сут (16,2–27,9 %). Также достаточно часто использовали дозу препарата 100 мг/сут и более. Обращает на себя внимание также использование дозы 200 мг/сут (правда, у небольшого количества пациентов).

Б. Жалобы пациентов. В ходе исследования наблюдали выраженную положительную динамику всех анализировавшихся жалоб пациентов (табл. 3). Значительное уменьшение ощущений сердцебиения, головных болей, покраснения лица, а также уменьшение количества приступов стенокардии (у лиц, исходно имевших эти приступы) наблюдали уже через 2 нед лечения, и через 4 нед оно становилось еще более выраженным.

В. Динамика уровней АД и частоты сокращений сердца. В ходе исследования отмечали значительное снижение уровней АД, имевшее плавный и устойчивый характер. Уровень САД (по данным трехкратного измерения в кабинете врача) до начала лечения составлял в среднем (168,9±19,0) мм рт. ст., через 2 нед лечения снизился до (148,6±14,9) мм рт. ст., через 4 нед – до (136,6±12,7) мм рт. ст. (различия между всеми величинами достоверны, P<0,001). Уровень ДАД до начала лечения составлял в среднем (98,7±11,2) мм рт. ст., через 2 нед лечения также отчетливо снизился до (88,3±8,2) мм рт. ст., далее продолжал уменьшаться, достигнув через 4 нед (83,7±8,1) мм рт. ст. (все P<0,001). Исходная частота сокращений сердца (ЧСС) составляла (89,4±14,9) в 1 мин, спустя 2 и 4 нед она снизилась соответственно до (77,2±13,9) и (71,3±15,6) в 1 мин (все P<0,001).

В табл. 4 представлены некоторые характеристики динамики уровней САД и ДАД под влиянием

Таблиця 4

Динамика уровней АД у больных, вошедших в исследование ПРОЛОНГЕР-2, в зависимости от режима лечения метопрололом ретардом

| Показатель | Количество пациентов, получавших | |
|---------------------------------|---|---|
| | метопролол ретард в качестве монотерапии (n=2300) | лечение, основанное на метопрололе ретарде (n=3700) |
| Снижение САД, мм рт. ст. (M±CO) | 30,2±12,9 | 33,7±16,2° |
| Снижение САД (%*): | | |
| на < 15 мм рт. ст. | 147 (6,4) | 196 (5,3) |
| на 15–25 мм рт. ст. | 1060 (46,1) | 1388 (37,5)° |
| на 26–35 мм рт. ст. | 971 (42,2) | 1798 (48,6)° |
| на > 35 мм рт. ст. | 122 (5,3) | 318 (8,6)° |
| Снижение ДАД, мм рт. ст. (M±CO) | 13,4±6,6 | 14,3±7,1° |
| Снижение ДАД (%*): | | |
| на < 5 мм рт. ст. | 117 (5,1) | 237 (6,4) |
| на 5–10 мм рт. ст. | 837 (36,4) | 1343 (36,3) |
| на 10–15 мм рт. ст. | 1272 (55,3) | 1894 (51,2) |
| на > 15 мм рт. ст. | 74 (3,2) | 226 (6,1)° |

Примечание. ° – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у больных, получавших метопролол ретард в качестве монотерапии (P<0,05). * – процент от количества больных в группе.

антигипертензивного лечения метопрололом ретардом в виде монотерапии и в комбинации с другими препаратами. В обеих этих группах у большинства больных за период наблюдения степень снижения САД составляла 15–35 мм рт. ст. (соответственно у 88,3 и 85,1 % пациентов); ДАД – 5–15 мм рт. ст. (соответственно 91,7 и 87,5 %). Степень снижения АД в ходе исследования была несколько более значительной в группе, получавшей метопролол ретард в качестве компонента комбинированной антигипертензивной терапии.

Г. Оценка врачом результатов лечения. Участвовавшие в исследовании врачи оценили эффект лечения, основанного на метопрололе ретарде, как очень хороший у 1836 (30,6 %) своих пациентов, как хороший – у 3732 (62,2 %), как недостаточный – лишь у 402 (6,7 %), как отсутствующий – у 30 (0,5 %).

Д. Переносимость терапии. Терапию метопрололом ретардом хорошо переносили пациенты. У 5832 (97,2 %) больных (в том числе у всех, получавших дозы метопролола ретарда 100 мг/сут и более) отсутствовали какие-либо побочные эффекты лечения.

В табл. 5 представлена характеристика возникших в ходе исследования побочных эффектов.

Частота развития побочных эффектов была весьма низкой. Не было отмечено указаний на снижение эректильной функции у пациентов-мужчин.

В настоящем сообщении представлены данные открытого исследования, где метопролол ретард применяли у больных с АГ не сотрудниками специализированных клиник, но практикующими врачами-терапевтами. Особенности исследования

Таблиця 5

Побочные эффекты, возникшие в ходе исследования ПРОЛОНГЕР-2

| Побочные эффекты | Количество больных | |
|----------------------------------|--------------------|-------|
| | абс. | % |
| Всего | 168 | 2,8 |
| Брадикардия | 102 | 1,7 |
| Слабость | 33 | 0,5 |
| Головная боль | 19 | 0,3 |
| Бронхоспазм, одышка | 14 | 0,2 |
| Головокружение | 13 | 0,2 |
| Шум в ушах | 12 | 0,2 |
| Бессонница | 7 | 0,1 |
| Тошнота | 7 | 0,1 |
| Потливость | 4 | < 0,1 |
| Диарея | 2 | < 0,1 |
| Повышение уровня глюкозы в крови | 2 | < 0,1 |

ПРОЛОНГЕР-2 были также участие большого количества (n=600) врачей из различных областей Украины, включение представительного количества больных (n=6000) и достаточно свободный протокол; все это способствовало приближению исследования к условиям реальной клинической практики.

Метопролол ретард показал высокую клиническую эффективность как во влиянии на жалобы пациентов (с отчетливым и устойчивым уменьшением ощущений сердцебиения, головных болей, покраснения лица, уменьшением приступов стенокардии), так и в отношении антигипертензивного действия. Метопролол ретард имеет хороший антигипертензивный эффект при его использовании в режимах как монотерапии, так и комбинированной терапии со снижением САД на 30–33 мм рт. ст., ДАД – на 13–14

мм рт. ст. Значимые благоприятные эффекты метопролола ретарда на уровни АД (как при измерении в кабинете врача, так и при суточном мониторинговании) отмечены и в других исследованиях [2, 4, 12].

Продемонстрирована хорошая переносимость метопролола ретарда: у 97,2 % больных (в том числе у всех, получавших дозы 100 мг/сут и более) отсутствовали какие-либо побочные эффекты лечения. Естественно, низкой была и частота отдельных вариантов побочных эффектов. Улучшенный профиль переносимости и особенно устойчивый характер эффекта связаны с наличием особой ретардной формы, в которой препарат представлен в виде гранул, окруженных полимерной матрицей и заключенных в гелевую оболочку. Это обеспечивает постепенное высвобождение действующего вещества, плавное нарастание и стабильное поддержание его фармакологических концентраций в плазме крови на протяжении 24 ч [4].

Заслуживают комментария дозовые режимы метопролола ретарда, использованные врачами – участниками исследования. Обычно рекомендуемыми в крупных руководствах по лечению АГ для лекарственных форм метопролола длительного действия являются дозы 100–200 мг и более на однократный прием в течение суток [8, 10]. В исследовании ПРОЛОНГЕР, проводившемся в 2004 г. в крупных клиниках Украины, дозировка препарата по протоколу могла достигать 300 мг/сут; средняя доза составила 211 мг/сут [4]. В исследовании ПРОЛОНГЕР-2, как и ожидалось, обычно избирали значительно более умеренный дозовый режим. Не вызывает возражений широкое применение метопролола ретарда в дозе 50 мг/сут, особенно с учетом того, что существенная часть больных (61,7 %) получала его в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Как положительный можно оценить выбор дозировок 100 мг/сут и более у 27,7–30,9 % больных. В то же время достаточно весомой оказалась и доля пациентов, получавших сравнительно малую дозу препарата – 25 мг/сут (около четверти всех больных). Очевидно, это связано с тем, что терапевты проявляют осторожность (в ряде случаев, возможно, чрезмерную) при увеличении дозы препарата более 25 мг/сут. Здесь следует отметить, что более высокие дозировки метопролола ретарда могли бы быть более адекватными для контингента больных, вошедших в исследование, с учетом следующих соображений: доля больных с сопутствующей ИБС в исследовании составляла 45,1 %; при ИБС целевая ЧСС на фоне применения β -АБ составляет обычно около 60 в 1 мин или менее [8]; в

нашем исследовании средняя ЧСС через 4 нед лечения достигла ($71,3 \pm 15,6$) в 1 мин.

Выводы

1. Применение метопролола ретарда (в 38,3 % – в качестве монотерапии) у 6000 больных с эссенциальной артериальной гипертензией в течение 1 мес обеспечивало:

– устойчивое снижение систолического и диастолического артериального давления, по данным трехкратного измерения;

– плавное и стабильное снижение частоты сокращений сердца;

– улучшение клинических проявлений (уменьшение головных болей, сердцебиений, эпизодов покраснения лица, количества приступов стенокардии у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца).

2. Метопролол ретард хорошо переносили пациенты с артериальной гипертензией, побочные эффекты при его применении развивались редко.

3. Врачи-терапевты широкой практики обычно используют более низкие дозы метопролола ретарда, чем это возможно.

Литература

1. Дзяк Г.В., Ханюков О.О. Клінічний досвід застосування селективного β_1 -адреноблокатора метопрололу в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 6. – С. 65-66.
2. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Є.П. Свіщенко, А.Є. Багрий, Л.М. Єна та ін. – К., 2004. – 83 с.
3. Сиренко Ю.М. Застосування бета-адреноблокаторів у хворих з артеріальною гіпертензією // Укр. кардіол. журн. – 2005. – Додаток 1. – С. 25-27.
4. Сиренко Ю.Н., Рековец О.А., Дзяк Г.В. и др. Антигипертензивная эффективность метопролола ретарда у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «ProlongER») // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 2 (Додаток). – С. 35-42.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1527-1535.
6. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 1684-1689.
7. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.
8. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1341-1362.
9. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management

of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.

10. Kaplan N.M. Clinical Hypertension. – 2002. – 379 p.

11. Poulter N.R., Sever P., Dahlof B. et al. // Lancet. – Published online (Sept. 4, 2005). – DOI:10.1016/S 0140 – 6736 (05)

67185-1.

12. Wikstrand J., Warnhold I., Olsson G. et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension: mortality results from the MAPHY study // JAMA. – 1988. – Vol. 259. – P. 1976-1982.

Поступила 22.06.2006 г.

Metoprolol retard in hypertensive patients. Results of the open-labeled study PROLONGER-2

A.E. Bagriy, M.V. Khomenko, V.G. Yakovenko

The aim of this study was to investigate the efficacy and safety of antihypertensive therapy which included selective β -adrenergic blocker metoprolol-retard in 6000 patients with mild-to-moderate essential arterial hypertension (38,3 % as monotherapy) during 1 month. Systolic and diastolic blood pressure and heart rate were significantly decreased as well as clinical features (headache, palpitations, flushing, angina pectoris) until end of the follow-up. Metoprolol-retard represented as well-tolerated and effective antihypertensive medication. General practitioners who participated in this study often used sub-optimal doses of metoprolol-retard.