

# Применение метопролола с левовращающим изомером у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией

В.Ю. Жаринова, Л.А. Павленко

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

**Резюме.** У статті наведено результати дослідження 44 хворих із гіпертонічною хворобою (ГХ) II ст. та серцевою недостатністю (СН) 0-I ст. віком 60-74 років. Дослідження проводилось до й через 3 місяці після лікування. Як антигіпертензивну терапію хворі одержували ретардну форму S-метопрололу сукцинату (Азопрол ретард), добова ефективна доза при монотерапії складала 25 мг. Доза препарату залишалась фіксованою протягом усього періоду спостереження. Вивчався вплив препарату на динаміку артеріального тиску (АТ) й ЕКГ, стан кровотоку в мікросудинах, функціональний стан ендотелію у хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією (АГ). Одержані дані свідчать про те, що Азопрол ретард є ефективним антигіпертензивним препаратом, терапія яким нормалізує рівні АТ і частоту серцевих скорочень (ЧСС), добових ритмів АТ.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, Азопрол ретард, ендотеліальна дисфункція, похилий вік.

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место в структуре заболеваемости населения Украины: на сегодняшний день их распространенность в популяции достигает 26-32%. Основной вклад в превалирование данной нозологической группы вносит гипертоническая болезнь.

Следует отметить, что подавляющее большинство «гипертоников» — пожилые люди. В эпидемиологическом исследовании Kearney и соавт., опубликованном в журнале *Lancet* в 2005 г., показано, что с каждым десятилетием жизни распространенность АГ увеличивается еще приблизительно на 10%, достигая максимума (75%) у лиц старше 70 лет.

Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация, сложившаяся относительно артериальной гипертензии, существенные негативные медицинские и социальные последствия заболевания обусловили необходимость проведения безотлагательных мер по борьбе с артериальной гипертензией на государственном уровне [3]. Особенно важным и сложным этот аспект является у лиц пожилого возраста.

Важность этой проблемы определяется тем, что у людей пожилого возраста заболевания ССС протекают тяжелее, чаще ведут к осложнениям, смертельному исходу, причем в каждом последующем пятилетии возраста смертность возрастает на 100 тыс. населения в 2-2,5 раза.

Сложность же обусловлена необходимостью учитывать особенности возрастной физиологии, в значительной мере определяющей фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов в организме пожилого человека [5].

Антигипертензивные препараты для лечения пожилых пациентов должны иметь плавный пролонгированный эффект, что предотвращает возможные проявления ишемии жизненно важных органов в ответ на снижение АД, обладать кардио- и нефропротекторным действием, быть метаболически нейтральными, не усиливать атерогенный потенциал, не способствовать инсулинорезистентности, улучшать кровоснабжение головного мозга [13].

Указанным требованиям должны соответствовать все классы используемых в ге-

© В.Ю. Жаринова, Л.А. Павленко

риатрической кардиологии лекарственных препаратов, в т.ч.  $\beta$ -адреноблокаторы, относящиеся к антигипертензивным препаратам первой линии [8].

Существенные побочные эффекты, связанные с приемом первых представителей класса  $\beta$ -адреноблокаторов, привели к тому, что оспаривалась целесообразность их применения при сердечной недостаточности, гипертонической болезни, было много противников приема  $\beta$ -адреноблокаторов и при стенокардии высоких функциональных классов [6, 14]. Однако класс выстоял и за 50 лет отвоевал почти все утраченные позиции. Роль данных препаратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний оказалась столь значительной, что в 1988 г. ученые, принимавшие участие в создании бета-адреноблокаторов, были награждены Нобелевской премией. В частности, один из наиболее широко применяемых препаратов — метопролол показал высокую эффективность в снижении уровня смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, что было показано в исследованиях MAPHY, GMT, SMT, MIAMI, MDC [11].

Однако, несмотря на все достоинства препаратов данной группы, они имеют ряд побочных эффектов, появление которых чаще всего пропорционально зависит от дозы назначенного препарата и его химической формулы, в частности от структуры входящих в его состав стереоизомеров.

Известно, что большинство (85%) производимых фармакологических препаратов являются рацемическими, т.е. состоят из нескольких стереоизомеров. В то же время основная фармакологическая активность рацемических лекарственных препаратов обычно связана с действием лишь одного энантиомера. Второй или обладает менее выраженной активностью, или совсем неактивен, или проявляет другие фармакологические эффекты [1].

Помимо малой эффективности, подобные препараты могут оказывать серьезное побочное действие на печень, вынужденную справляться с обеими формами изомера, а также на другие органы [4].

Однако в последние годы современные методы позволили получать конкретные изомеры в чистом виде и выбирать из них те, которые обладают наиболее выраженными эффектами и (или) наименьшей токсичностью.

10 октября 2001 года Нобелевская премия в области химии была вручена американцу Уильяму С. Ноулсу и японцу Риожи Ноери, показавшим, что создание препаратов на основе «чистых» S-стереоизомеров позволяет снизить дозу и риск побочных эффектов любого фармацевтического препарата минимум в два раза.

Примером создания препарата на основе левовращающего изомера является представитель группы БАБ S(-)метопролол — чистый левовращающий изомер метопролола [5].

Оказалось, что S-метопролол обладает сродством к  $\beta_1$ -рецепторам в 500 раз более высоким, чем у рацемического препарата, состоящего из S(-) и R(+)-энантиомеров, в то время как стандартный рацемический метопролол «благодаря» наличию в его составе R(+)-энантиомера обладает относительно сильной активностью в блокировании  $\beta_2$ -рецепторов, что обуславливает возможность развития побочных эффектов при применении больших доз препарата [5].

Таким образом, S-метопролол более предпочтителен, чем рацемический метопролол, у пациентов с артериальной гипертензией и хроническими обструктивными заболеваниями легких, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, заболеванием периферических сосудов и у лиц, злоупотребляющих курением.

Исходя из сказанного, применение S-метопролола может оказаться достаточно перспективным при лечении больных пожилого возраста: возможность использования более низкой, чем при приеме рацемата, дозы препарата, низкий риск развития побочных эффектов, широкие перспективы для использования препарата в гериатрической практике.

Также особый интерес представляет гипотетическая возможность позитивного влияния S-метопролола на состояние кровотока в микрососудах.

Наш собственный клинический опыт и данные литературы свидетельствуют о том, что целенаправленное воздействие на состояние гемомикроциркуляции при лечении сосудистой патологии у пожилых людей способствует получению более эффективных результатов в коррекции клинического состояния и улучшении прогноза заболевания [6-14].

**Цель исследования** — изучение влияния S-метопролола на суточную динамику АД

и ЭКГ, состояние кровотока в микрососудах кожи, функциональное состояние эндотелия у пациентов пожилого возраста с ГБ и ИБС.

## Материалы и методы

Было обследовано 44 пациента с гипертонической болезнью (ГБ) II ст., сердечной недостаточностью (СН) 0-I ст. в возрасте 60-74 лет. В контрольную группу были включены 20 практически здоровых людей в возрасте 60-74 лет.

Исследование проводилось до лечения и через 3 мес. после приема препаратов. В качестве антигипертензивной терапии больные получали ретардную форму S-метопролола сукцината (Азопрол ретард, Actavis), суточная эффективная доза при монотерапии составила 25 мг. Доза препарата оставалась фиксированной в течение всего периода наблюдения.

Критериями эффективности терапии считали достижение целевого АД (<140/90 мм рт. ст.) либо снижение систолического АД (САД) и/или диастолического (ДАД) на 10% и более от исходного уровня.

Суточная динамика АД и ЭКГ изучалась с помощью комбинированного регистратора АД и ЭКГ «Кардиотехника-4000 АД» (Россия).

Состояние кровотока в микрососудах оценивали путем изучения объемной скорости кожного кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии на двухканальном лазерном доплеровском флоуметре «ЛАКК-2» (Россия) на средней трети внутренней поверхности предплечья и нижней трети внутренней поверхности голени [2]. Оценивались: уровень перфузии, капиллярный резерв.

В ходе компьютерной обработки ЛДФ-граммы вычисляли средний показатель микроциркуляции (ПМ), его среднеквадратичное отклонение (СКО) и коэффициент вариации (К), оценивали состояние активных и пассивных механизмов регуляции сосудистого тонуса по таким показателям: Н, М, Д, П, Э (Н — нейрогенный компонент спектра; М — миогенный; Д — дыхательный; П — пульсовой; Э — эндотелиальный).

По результатам ЛДФ определяли гемодинамический тип микроциркуляции (гиперемический, нормоциркуляторный, спастический и застойно-стазический). Основным критерием считали соотношение ПМ в покое

и резерв капиллярного кровотока (РКК) в окклюзионной пробе (ОП).

Функциональное состояние эндотелия определяли путем проведения проб с ацетилхолином (эндотелийзависимая вазодилатация) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация) с помощью прибора «ЛАКК-ТЕСТ» и лазерного доплеровского флоуметра «ЛАКК-2» (Россия) на средней трети внутренней поверхности предплечья и нижней трети внутренней поверхности голени.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета Statistica 6.0 для Windows.

## Результаты и их обсуждение

В начале исследования у всех больных отмечалось повышение среднесуточного САД  $162,2 \pm 12,4$  мм рт. ст. и среднесуточного ДАД  $98,2 \pm 6,3$  мм рт. ст. На фоне терапии Азопролом ретард были достигнуты целевые уровни среднесуточного САД  $130,12 \pm 7,2$  мм рт. ст. и среднесуточного ДАД  $80,4 \pm 8,3$  мм рт. ст., стойко удерживающиеся на протяжении всего курса лечения. Индексы ночного снижения АД, времени и площади АД подтверждали нормализацию суточных ритмов АД (табл. 1).

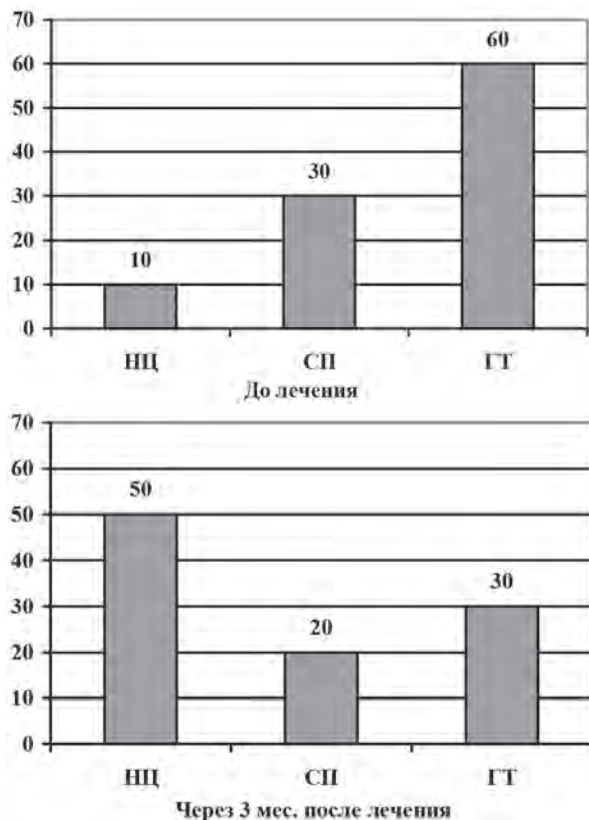
Кроме того, результаты исследования показали, что S-метопролол способствовал стабилизации уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС). До лечения средняя ЧСС составляла днем —  $87,64 \pm 1,5$ ; ночью —  $72,7 \pm 3,68$  уд./мин. Через 3 месяца лечения: средняя ЧСС днем снизилась до  $72,1 \pm 2,51$ , ночью — до  $62,7 \pm 1,8$  уд./мин. Также отмечалось уменьшение частоты возникновения суправентрикулярной экстрасистолии на  $76,2\%$ , желудочковой — на  $48,4\%$ .

Следует отметить, что на фоне терапии все пациенты отмечали улучшение самочувствия: уменьшение частоты возникновения

**Таблица 1** Таблица гипертензивных индексов нагрузки давлением до и после лечения Азопролом ретард

Показатель	До лечения	После лечения
Индекс превышения, %	$84,22 \pm 4,2$	$20,1 \pm 1,3^*$
Индекс времени, %	$85 \pm 7,1$	$17,32 \pm 1,7^*$
Индекс площади, мм×ч	$435 \pm 11,2$	$59 \pm 3,2^*$
Индекс ночного снижения АД, %	$6,74 \pm 0,3$	$11,13 \pm 0,9^*$

Примечание.  $P < 0,05$  — достоверность отличий показателя между группами до и после лечения.



**Рисунок** Типы микроциркуляции на фоне приема Азопрола ретард у больных ГБ пожилого возраста

интенсивности и длительности головных болей, болей в области сердца, одышки, улучшение переносимости физической нагрузки. Характерных для бета-адреноблокаторов побочных эффектов на фоне терапии Азопролом ретард не отмечалось.

Наряду с классическими эффектами БАБ S-метопролол оказал позитивное влияние на состояние кровотока в микрососудах кожи и функциональное состояние эндотелия.

До лечения у всех обследованных больных были выявлены нарушения микроциркуляции (МЦ) по данным ЛДФ: у подавляющего большинства больных были выявлены гиперемический (ГТ) — 60%, спастический (СП) — 30% и нормоциркуляторный (НЦ) — 10% типы микроциркуляции. После проведенного лечения существенно увеличилось число пациентов с нормоциркуляторным типом за счет уменьшения встречаемости как спастического, так и гиперемического типов (рис.).

В ЛДФ-грамме у больных спастическим типом МЦ наблюдалось снижение показателя ми-

кроциркуляции, что указывало на снижение притока в микроциркуляторное русло (МЦР) за счет спазма приносящих сосудов.

У больных с гиперемическим типом МЦ наблюдалось увеличение ПМ и уровня биологического нуля, что указывает на слабость веноулярного звена микроциркуляторного русла. Высокие показатели внутрисосудистого сопротивления дают основание предполагать о наличии застойных явлений в веноулярном звене микроциркуляторного русла. Установленные высокие показатели сосудистого тонуса свидетельствовали об увеличении нагрузки на артериолярное звено микроциркуляторного русла и указывали на сохранность активных механизмов модуляции кровотока.

Увеличение показателя перфузии (ПМ) как на руке, так и на ноге у больных ГБ (табл. 2) в данной ситуации должно быть расценено негативно, как следствие увеличения скорости кровотока в микрососудах на фоне имеющегося вазоспазма, приводящего к сокращению времени пребывания эритроцитов в капиллярах и нарушению адекватной сатурации кислорода. Застойная гиперемия является второй причиной видимого благополучия ПМ в группе обследования и также свидетельствует об исходном снижении кровоснабжения и кислородообеспечения тканей.

Увеличение числа больных с нормоциркуляторным типом периферического кровотока свидетельствует об улучшении перфузии органов и тканей на фоне терапии Азопролом ретард (табл. 2).

Увеличение капиллярного резерва у больных с исходно НЦ и ГП типами микроциркуляции свидетельствует об оптимизации кровоснабжения тканей на фоне терапии и отражает закрытие «лишних» дополнительных капилляров.

**Таблица 2** Состояние кровотока в микрососудах кожи верхних и нижних конечностей при различных типах микроциркуляции у людей пожилого возраста с ГБ (окклюзионная проба)

Показатель	Больные с ГБ					
	До приема Азопрола ретард			Через 3 месяца после приема Азопрола ретард		
	НЦ	ГП	СП	НЦ	ГП	СП
ПМ, п. ед.	4,26±0,02	6,36±0,03	3,14±0,05	4,89±0,02*	5,66±0,02*	4,03±0,01*
Бноль, п. ед.	2,5±0,09	3,17±0,01	1,9±0,02	2,6±0,03	2,82±0,03*	2,01±4,1
РКК,%	176,3±8,6	158,3±5,9	196,3±4,3	180,23±9,6	168,4±7,3	181,13±2,4*

Примечание. P<0,05 — достоверность отличий показателя между группами до и после лечения; ПМ — показатель микроциркуляции; Бноль — биологический ноль; РКК — капиллярный резерв; НЦ — нормоциркуляторный тип МЦ; ГП — гиперемический тип МЦ; СП — спастический тип МЦ.

Некоторое уменьшение капиллярного резерва (РКК) на конечностях пожилых людей, имеющих спастический тип микроциркуляции (табл. 2), может быть расценено как компенсаторное дополнительное раскрытие резервных капилляров после ликвидации вазоспазма, в результате чего достигается увеличение тканевой перфузии.

При анализе частотного спектра обращает на себя внимание уменьшение амплитуды миогенного (М) и нейрогенного (Н) компонентов осциллограммы (табл. 3), что, в свою очередь, свидетельствует о повышенном то-

нусе прекапилляров, повышенном сосудистом сопротивлении и подтверждает наличие относительной симпатикотонии у обследованных больных.

На фоне проводимого лечения отмечается увеличение амплитуды М и Н компонентов осциллограммы, что свидетельствует об уменьшении спазма мелких и крупных сосудов.

Снижение вклада эндотелиального (Э) компонента (табл. 3) в структуру амплитудно-частотного спектра колебаний, свидетельствующих о наличии эндотелиальной дисфункции, проявления которой также уменьшаются на фоне терапии.

Наличие эндотелиальной дисфункции, наряду с амплитудно-частотными характеристиками, подтверждают результаты фармакологических тестов, свидетельствующие о снижении прироста перфузии как при введении ацетилхолина (эндотелийзависимая вазодилатация), так и нитроглицерина (эндотелийнезависимая вазодилатация) у обследованных больных (см. табл. 4, 5).

На фоне приема S-метопролола через 3 месяца отмечается увеличение амплитуды показателя ПМ при проведении пробы с ацетилхолином, что свидетельствует об увеличении эндотелийзависимой вазодилатации, а значит — об улучшении синтезирующей функции эндотелия. Этот вывод подтверждают и результаты пробы с нитроглицерином.

### Выводы

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что Азопрол ретард является эффективным антигипертензивным препаратом, терапия которым способствует нормализации уровня АД и ЧСС, суточных ритмов АД. Дополнительным положительным эффектом состояния микроциркуляции является: увеличение объема периферического кровотока, улучшение функционального состояния эндотелия ка-

**Таблица 3** Состояние активных и пассивных механизмов регуляции сосудистого тонуса в микрососудах кожи верхних и нижних конечностей у здоровых людей пожилого возраста и больных с ГБ на фоне терапии Азопролом ретард

Показатель	Здоровые пожилые		Больные с ГБ и ИБС, принимающие Азопрол ретард			
	предплечье	голень	предплечье		голень	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
			Н	0,2±0,02	0,14±0,01	0,15±0,01
М	0,15±0,01	0,13±0,02	0,107±0,01	0,21±0,01*	0,128±0,01	0,19±0,01*
Д	0,1±0,01	0,12±0,01	0,07±0,002	0,097±0,002	0,107±0,01	0,07±0,001
П	0,19±0,02	0,21±0,03	0,17±0,02	0,282±0,02*	0,177±0,02	0,25±0,02*
Э	0,17±0,01	0,13±0,04	0,213±0,01	0,26±0,01*	0,195±0,01	0,15±0,011*

Примечание.  $P < 0,05$  — достоверность отличий показателя между группами до и после лечения; Н — нейрогенный компонент спектра; М — миогенный; Д — дыхательный; П — пульсовой; Э — эндотелиальный.

**Таблица 4** Данные пробы с ацетилхолином, проведенной на предплечье и голени здоровых людей пожилого возраста и больных с ГБ

Показатель	Здоровые пожилые		Больные с ГБ и ИБС, принимающие Азопрол ретард			
	предплечье	голень	предплечье		голень	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ПМ исх., п. ед.	4,32±0,1	3,45±0,4	5,89±0,05	5,02±0,03	4,07±0,2	4,703±0,1*
ПМ реак., п. ед.	10,1±0,2	7,52±0,3	13,7±0,2	16±0,9*	6,48±0,2	19,357±0,8*
ПМ, %	213,8±5,31	390,8±8,6	136,7±7,5	18,93±10,7*	59,18±3,4	107,65±7,4*

Примечание.  $P < 0,05$  — достоверность отличий показателя между группами до и после лечения; ПМ — показатель микроциркуляции.

**Таблица 5** Данные пробы с нитроглицерином, проведенной на предплечье и голени здоровых людей пожилого возраста и больных с ГБ

Показатель	Здоровые пожилые		Больные с ГБ и ИБС, принимающие Азопрол ретард			
	предплечье	голень	предплечье		голень	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ПМ исх., п. ед.	4,33±0,2	3,32±0,4	4,5±0,3	6,14±0,3	4,25±0,01	4,29±0,01*
ПМ реак., п. ед.	8,1±0,6	6,4±0,3	14,5±0,3	12,3±0,3*	9,54±0,01	8,55±0,02*
ПМ, %	354,8±6,9	378,5±6,9	223,7±12,8	99,56±8,6*	124,23±3,5	94,26±2,9*

Примечание.  $P < 0,05$  — достоверность отличий показателя между группами до и после лечения; ПМ — показатель микроциркуляции.

пилляров, что позволяет предположить позитивное влияние препарата на прогноз жизни больных пожилого возраста с ГБ.

Также следует отметить хорошую переносимость Азопрола ретард: характерных для бета-адреноблокаторов побочных эффектов на фоне терапии препаратом не отмечалось.

Представленные данные свидетельствуют о том, что Азопрол ретард может быть рекомендован для лечения сочетанной сосудистой патологии у больных пожилого возраста с ожидаемым высоким уровнем эффективности препарата.

### Список использованной литературы

1. Голиков С.Н., Кузнецов С.Г., Зацепин Э.П. Стереоспецифичность действия лекарственных веществ. — Л.: Медицина, 1973. — 184 с.
2. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. — М: Медицина, 2005. — 256 с.
3. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни // Кардиология. — 2003. — № 5 — С. 60-67.
4. Яницкий П.К., Реверский В., Гумулка В. // Новости фармации и медицины. — 1991. — № 4-5. — С. 98-104.
5. Armanious S., Wong D.T., Etchells E., Higgins P., Chung F. Successful implementation of perioperative beta-blockade utilizing a multidisciplinary approach // Can. J. — Anesth. — 2003. — V. 50. — P. 131-136.
6. Auerbach A.D., Goldman L.  $\beta$ -blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review // JAMA. — 2002. — V. 287. — P. 1435-1444.
7. Cat H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // Circ. Res. — 2000. — № 87. — P. 840-844.
8. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet. — 1999. — V. 353 (9169). — P. 2001-7.
9. Isoyama S. Coronary vasculature in hypertrophy. In: D.J. Sheridan, ed. Left Ventricular Hypertrophy, 1st ed. — London: Churchill Ltd., 1998. — P. 29-36.
10. Levy B.I. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? // Circulation. — 2001. — V. 104. — P. 735-740.
11. Sandberg A., Blomqvist I., Jonsson U.E., Lundborg P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional tablets // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1988. — V. 33 (Suppl.). — P. S9-S14.
12. Struijker Boudier H.A.J. Hypertension and the microcirculation. In: N. Kaplan, ed. Hypertension, microcirculation and end organ damage. — London: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — P. 49-55.
13. Struijker Boudier H.A.J., Le Noble J.L.M.L., Messig M.W.J. et al. The microcirculation and hypertension // J. Hypertens. — 1992. — V. 10 (Suppl. 7). — P. S147-S156.
14. Struijker Boudier H.A.J. The role of the microcirculation in the pathogenesis of hypertension // Medicographia. — 1999. — V. 21. — P. 30-3.

Надійшла до редакції 29.06.2016 р.

### USE OF METOPROLOL WITH LEFT SIDE ISOMER AT THE PATIENTS OF ADVANCE AGE WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.Y. Zharinova, L.A. Pavlenko

#### Abstract

Rate of growth of prevalence of cardiovascular diseases were one of the highest in Ukraine for last 5 years. It has to be noticed that arterial hypertension takes an especial place in structure of cardiovascular pathology. For today, it is worth interested the studying of efficiency of influence of the representative of a new class of medicines on the basis of left side isomer of Asoprol retard (S-metoprololum succinate prolonged-release) on dynamics of arterial pressure, ECG, a blood flow in micro vessels and an endothelium functional state of the elderly with arterial hypertension.

**Keywords:** arterial hypertension, Asoprol retard, endothelium dysfunction, advanced age.