

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МАССЫ ТЕЛА НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Измажжера Н.В.¹, Попов А.А.¹, Тагильцева Н.В.¹, Андреев А.Н.¹, Стрюкова О.Ю.², Фоминых М.И.¹, Акимова А.В.¹
¹Уральская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней № 2; ²Институт Иммунологии и Физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Резюме

Работа посвящена оценке влияния массы тела на частоту сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде. В исследование случай-контроль включены 849 женщин. Первая группа – 283 женщины с нормальной массой тела, вторая – 283 женщины с избыточной массой тела, третья – 283 женщины с ожирением. Оценены антропометрические параметры, показатели липидного и углеводного обмена, частота артериальной гипертензии, ИБС, хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения, нарушений углеводного обмена.

В группах с избыточной массой тела и ожирением частота артериальной гипертензии составила 65 % и 85,2 %; ишемической болезни сердца – 13,4 % и 9,9 %; хронической сердечной недостаточности – 28,3 % и 43,5 %; нарушений углеводного обмена – 2,5 % и 12 % соответственно и значимо превысила частоту их в группе женщин с нормальной массой тела (соответственно 53%, 7,1%, 21,3% и 2,1%). Не выявлено увеличения частоты острых нарушений мозгового кровообращения и инфаркта миокарда у лиц с ожирением.

Частота артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности у женщин в климактерическом периоде увеличивается при наличии избыточной массы тела.

Ключевые слова: исследование случай-контроль, ожирение, избыточная масса тела, сердечно-сосудистые заболевания.

Частота выявления сердечно-сосудистой патологии у женщин значительно возрастает после наступления менопаузы [1]. Дефицит эстрогенов является одной из причин развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин. Избыточная масса тела и ожирение ассоциируются с повышенной частотой артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, повышения содержания мочевой кислоты и глюкозы в плазме крови [8]. Избыточная масса тела и ожирение в сочетании с физиологическим снижением гормональной функции яичников у женщин старше 55 лет может рассматриваться как фактор риска развития артериальной гипертензии, дислипидемии, атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния массы тела на частоту сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде.

Материал и методы

В исследование случай-контроль на условиях добровольного информированного согласия были включены 849 жительниц г. Екатеринбурга, обратившихся на терапевтический прием по проблеме менопаузы; медиана – возраст 52,0 года (25-й и 75-й перцентили – 48 ÷ 55 года). Медиана длительности менопаузы составила 2 года (25-й и 75-й перцентили – 0 ÷ 7 лет). Первую группу составили 283 женщины с нормальной массой тела ($ИМТ \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$), вторую группу – 283 пациентки с избыточной массой тела ($ИМТ > 25 \leq 29,9 \text{ кг/м}^2$), третью – 283 женщины с ожирением

($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$), подобранные по возрасту, наступлению менопаузы, продолжительности постменопаузы. Обследование включало клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), массы тела, роста, объема талии (ОТ), которую измеряли гибкой сантиметровой лентой на середине расстояния между пупком и мечевидным отростком; объема бедер (ОБ) с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ) и отношения ОТ/ОБ. Степень увеличения объема висцеральной жировой ткани оценивали по ОТ: менее 80 см – норма, от 81 до 88 см – умеренное увеличение, более 88 см – выраженное увеличение объема жировой ткани. Тяжесть климактерических расстройств оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [2]. Выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психо-эмоциональных симптомов выражали по 4-балльной системе (от 0 до 3 баллов). Сумма баллов по группам составляет значение ММИ. Значения ММИ до 10 баллов по шкале нейровегетативных симптомов расценивали как отсутствие климактерического синдрома (КС), от 11 до 20 баллов – как КС легкой степени, от 21 до 30 баллов – КС средней степени тяжести, от 31 и более – тяжелый КС. Диагностика стабильной стенокардии проводилась согласно Российским рекомендациям, разработанным Комитетом экспертов ВНОК. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась на основании «Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН». Диагностика нарушений углеводного

Таблица 1

**Антропометрические данные и показатели тяжести
климактерического синдрома (медиана, 25-й и 75-й процентиля)**

Показатели	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение	p
Возраст, лет	51 (47 ÷ 55)	52 (49 ÷ 56)	51 (48 ÷ 55)	0,19
Длительность менопаузы, лет	2 (0 ÷ 7)	3 (0 ÷ 6)	2 (0 ÷ 6)	0,16
Вес (кг)	59,0 (55,0 ÷ 63,0)	71,0 (66,5 ÷ 75,0)	85 (79 ÷ 93)	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	23,2 (21,6 ÷ 24,2)	27,3 (26,2 ÷ 28,7)	33,0 (31,4 ÷ 36,0)	<0,001
ОТ (см)	76,0 (71,0 ÷ 80,0)	85,0 (81,0 ÷ 91,0)	99 (94 ÷ 106)	<0,001
ОБ (см)	98,0 (94,0 ÷ 102,0)	106,0 (103,0 ÷ 110,0)	115,5 (111 ÷ 121)	<0,001
ОТ/ОБ	0,77 (0,74 ÷ 0,80)	0,80 (0,77 ÷ 0,85)	0,85 (0,81 ÷ 0,89)	<0,001
Нейро-вегетативные симптомы, баллы	15,0 (11,0 ÷ 19,0)	15,0 (11,0 ÷ 19,0)	16 (12 ÷ 20)	0,31
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	4,0 (2,0 ÷ 6,0)	5,0 (3,0 ÷ 7,0)	15,0 (5,0 ÷ 8,0)	<0,001
Психо-эмоциональные симптомы, баллы	10,0 (6,0 ÷ 14,0)	10,0 (6,0 ÷ 14,0)	11,0 (7,0 ÷ 14,0)	0,29
ММИ, баллы	29,0 (22,0 ÷ 37,0)	29,5 (21,0 ÷ 37,0)	33,0 (26,0 ÷ 43,0)	<0,001
Число лиц с тяжёлым КС, абс. (%)	130 (45,9%)	141 (49,8%)	182 (64,3%)	<0,001*

Примечание: * $\chi^2 = 24,919$; $df = 4$.

обмена проводилась согласно классификации ВОЗ, 1999 г. Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным способом на анализаторе «Cobas Integra», Roche: ОХС — тест-системой «Roche Chol-2», ЛПВП — тест-системой «Roche HDL-C plus 2 gen», ТГ тест — «Roche». Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $КА = ОХС/ЛПВП$. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридлялда. Кровь для исследования брали натощак в 8 часов из локтевой вены после 14- часового голодания.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistica for Windows 5.0» с использованием критерия Крускала-Уоллиса, данные приведены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 , отношение шансов рассчитывали с помощью четырехпольных таблиц.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Центральной городской больницы №6 г. Екатеринбурга.

Результаты

Группы значимо не различались по возрасту, возрасту наступления менопаузы, длительности менопаузы. Значимые различия получены по весу, ИМТ, ОТ, ОБ и ОТ/ОБ. По тяжести клинических проявлений климактерического синдрома (КС), оцененного с помощью ММИ, группы значимо различались по обменно-эндокринным симптомам, к которым относится наличие избыточного веса. Суммарное значение ММИ и доля лиц с тяжёлым течением КС были значимо больше у лиц с ожирением (табл. 1).

Группы значимо различались по частоте и степени

выраженности увеличения ОТ. Увеличение ОТ также выявлено в группе пациенток с нормальной массой тела, что указывает на изменение композиционного состава тела у женщин в климактерическом периоде (диаграмма).

Выявлены существенные различия параметров липидного и углеводного обмена: значимо различались ТГ и ХС ЛПВП, что наиболее характерно для пациенток с ожирением. Уровни ХС ЛПНП были выше нормы во всех группах (табл. 2).

Получены значимые различия по частоте развития АГ, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности (табл. 3).

Значимо повышается относительный риск (ОР) АГ при избыточной массе тела, а при ожирении увеличивается в два раза. Избыточная масса тела значимо повышает ОР развития ИБС (табл. 4). При ожирении описанная тенденция сохраняется, хотя ограниченный объём выборки не позволил различиям достичь статистической значимости, в то же время ОР развития ИБС при избыточной массе тела и ожирении не различаются. ОР развития ХСН увеличивается, начиная с избыточной массы тела. Значимо не различались ОР ОНМК и ИМ. При ожирении значимо увеличивается ОР нарушений углеводного обмена.

Обсуждение

Приведенные данные подтверждают значительное влияние массы тела на частоту ССЗ у женщин в климактерическом периоде. Выделяют следующие факторы риска ССЗ: абдоминальное ожирение, преждевременная менопауза, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, семейный анамнез ИБС, курение, заболевание периферических сосудов, малоподвижный образ жизни и хронический стресс [10]. У женщин с ожирением менопауза приводит к

Таблица 2

Показатели углеводного и липидного обмена (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

Показатели	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение	р
Глюкоза, (ммоль/л)	4,9 (4,4 ÷ 5,3)	4,9 (4,4 ÷ 5,4)	5,1 (4,1,5 ÷ 5,7)	0,043
ОХС (ммоль/л)	5,70 (5,10 ÷ 6,40)	5,92 (5,14 ÷ 6,72)	5,80 (5,10 ÷ 6,70)	0,019
ХС ЛПВП, (ммоль/л)	1,51 (1,21 ÷ 1,81)	1,42 (1,2 ÷ 1,69)	1,35 (1,03 ÷ 1,62)	0,005
ТГ, (ммоль/л)	1,19 (0,91 ÷ 1,60)	1,38 (1,01 ÷ 1,89)	1,65 (1,22 ÷ 2,31)	<0,001
ХС ЛПНП, (ммоль/л)	3,53 (2,91 ÷ 4,30)	3,78 (2,96 ÷ 4,58)	3,65 (2,88 ÷ 4,46)	0,083
ХС ЛПОНП, (ммоль/л)	0,55 (0,41 ÷ 0,73)	0,63 (0,46 ÷ 0,86)	0,75 (0,56 ÷ 1,06)	<0,001
КА	3,71 (3,04 ÷ 4,75)	4,11 (3,33 ÷ 5,22)	4,28 (3,52 ÷ 5,66)	<0,001

Таблица 3

Частота сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений

Группы	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение	χ^2	р
АГ	150 (53,0%)	184 (65,0%)	241 (85,2%)	68,780	< 0,001
ИБС	20 (7,1%)	38 (13,4%)	28 (9,9%)	6,314	0,043
ХСН	60 (21,2%)	80 (28,3%)	123 (43,5%)	34,254	< 0,001
Нарушения углеводного обмена	6 (2,1%)	7 (2,5%)	34 (12,0%)	34,101	< 0,001
ОНМК	7 (2,5%)	6 (2,1%)	6 (2,1%)	0,108	0,948
ИМ	2 (0,7%)	4 (1,4%)	4 (1,4%)	0,810	0,667

значительному отягощению течения заболевания и быстрому прогрессированию осложнений, повышая риск развития ССЗ и смертности от этих заболеваний еще в несколько раз [1, 10]. Ожирение сопровождается не только прогрессированием атеросклероза, но и непосредственным поражением сердечно-сосудистой системы с развитием гипертрофии миокарда, сердечной недостаточности и нередко – внезапной смерти [1]. Большее значение для риска развития ССЗ имеет не степень ожирения, а характер распределения жировой ткани. Обращает на себя внимание высокая частота отложения висцеральной жировой ткани даже у женщин с нормальной массой тела, т.к. наступление менопаузы ассоциировано с увеличением содержания жировой ткани и снижением содержания мышечной массы [10]. Дефицит эстрогенов и прогестерона в постменопаузе сопровождается снижением активности липопротеидовой липазы в бедренно - ягодичной области, что также может влиять на процессы перераспределения жировой ткани, приводя к увеличению абдоминальной жировой ткани [3], что повышает риск развития ССЗ [2]. Это объ-

ясняется специфическими анатомо-физиологическими свойствами жировой ткани абдоминальной области (развитым кровоснабжением и высокой активностью метаболических процессов [3]), и является прогностически более информативным тестом для оценки риска развития ССЗ и сердечно-сосудистых катастроф [5]. Изменение отношения ОТ/ОБ является лучшим маркером, чем ИМТ, для оценки риска смертности у женщин в постменопаузе [6].

Статистически значимое увеличение ХС ЛПОНП, ТГ и уменьшение ХС ЛПВП подтверждает характерное для пациенток с ожирением нарушение липидного спектра крови и увеличение этих показателей в зависимости от ИМТ, которые рассматривают как независимые факторы риска развития атеросклероза [6]. При ожирении существенно изменяется не только липидный, но и углеводный обмен, хотя показатели глюкозы натощак остаются нормальными, однако на лицо явная тенденция к увеличению этого показателя с увеличением ИМТ.

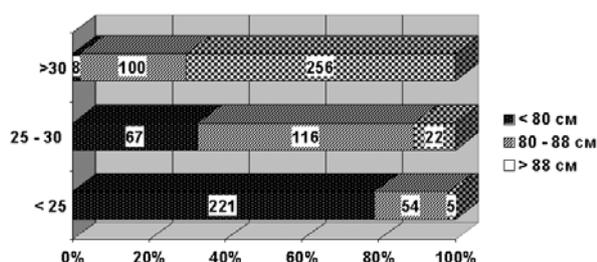
Группы значимо различались по частоте развития АГ. Во Фрамингемском исследовании было подтве-

Таблица 4

Отношение шансов развития сердечно-сосудистых заболеваний

Заболевания	OR при избыточной массе тела (95% ДИ)	OR при ожирении (95% ДИ)
АГ	1,65 (1,18 ÷ 2,31)	5,09 (3,40 ÷ 7,61)
ИБС	2,04 (1,15 ÷ 3,60)	1,44 (0,79 ÷ 2,63)
ХСН	1,46 (1,0 ÷ 2,15)	2,86 (1,97 ÷ 4,13)
ОНМК	0,85 (0,28 ÷ 2,57)	0,85 (0,28 ÷ 2,57)
ИМ	2,01 (0,37 ÷ 11,09)	2,01 (0,37 ÷ 11,09)
Нарушения углеводного обмена	1,17 (0,39 ÷ 3,53)	6,30 (2,60 ÷ 15,27)

Обозначения: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.



Примечание: $\chi^2 = 430,289$; $df = 4$; $p < 0,001$

Диаграмма. Частота и выраженность увеличения объема талии.

рждено, что вероятность развития АГ у лиц с избыточной массой тела на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела, а у пациентов с ожирением, страдающих АГ, в 7 раз чаще развивается ОНМК по сравнению с общей популяцией [6]. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что стабильное снижение массы тела на 2-4 кг сопровождается статистически значимым снижением систолического АД примерно на 1 мм рт. ст. спустя 1 – 3 года [11]. Значимые различия получены по частоте СД, в исследованиях показано, что СД является одним из основных факторов риска ССЗ [12]. Также необходимо отметить, что у пациенток в климактерическом периоде имеется, как правило, сочетание перечисленных факторов риска, что, вероятно, будет увеличивать частоту развития ССЗ.

Для развития ИБС и ХСН у женщин в климактерическом периоде имеет значение факт наличия избыточной массы тела. Частота развития ОНМК значимо не различалась, т. к. инсульт может возникнуть в любом возрасте, но половина всех случаев приходится на лиц старше 70 лет [4], то же самое характерно и для ИМ: увеличение заболеваемости с возрастом, как среди мужчин, так и среди женщин, однако во всех возрастных группах этот показатель выше среди мужчин. То есть, в климактерическом периоде пациентки не имеют высокой частоты сердечно-сосудистых катастроф, что дает возможность проводить первичную профилактику ССЗ.

Таким образом, выделение пациенток с избыточной массой тела и ожирением в отдельную группу очень важно для своевременного проведения профилактических мероприятий по предупреждению развития ССЗ, когда еще нет сосудистых катастроф. В программе реабилитации таких женщин одним из основных направлений должно быть снижение массы тела. В контролируемых исследованиях подтверждены благоприятные эффекты снижения избыточной массы тела и ожирения: снижение повышенного АД, уровня ОХС, ХС ЛПНП и ТГ и повышение ХС ЛПВП, снижение уровня глюкозы [7].

Позитивные результаты снижения массы тела проявляются даже при похудении на 5-10% [7]. Основными подходами при снижении массы тела являются гипокалорийная диета, физическая активность, психотерапия и т. п., но пациенткам, находящимся в климактерическом периоде, сложно добиться снижения массы тела или удержать ее на достигнутом уровне, поэтому многие из них нуждаются в медикаментозной терапии. Единственным рекомендуемым и безопасным препаратом для больных ожирением этой группы, является орлистат [9]. Терапия этим препаратом оказывает позитивное влияние и на другие факторы риска: нарушения липидного и углеводного обмена, артериальную гипертонию [9].

Выводы

Частота ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности у женщин в климактерическом периоде увеличивается при наличии избыточной массы тела.

У женщин с ожирением в климактерическом периоде выявлена высокая частота нарушений углеводного обмена.

У женщин в климактерическом периоде не выявлено увеличение частоты сердечно-сосудистых катастроф.

Отбор пациенток с избыточной массой тела и ожирением в диспансерную группу наблюдения позволит проводить первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, основным направлением которой является снижение массы тела.

Литература

1. Калашникова М.Ф., Катхурия Ю.Б., Мельниченко Г.А. Особенности пери- и постменопаузального периода у женщин с эндокринными заболеваниями (клиническая лекция)//Проблемы репродукции. 2003; 1: 44-52.
2. Сметник В.П., В.И. Кулакова. Руководство по климактерию. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 685с.
3. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans// Int. J. Obes. 1997; 20: 291-302.
4. Bamford J., Sandercock P., Dennis M. et al. A prospectiv study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire community stroke project, 1981-1986, 1. Methodology, demography and incident cases of first ever stroke//J. Neurol Neurosurg Psychiat. 1988; 51: 1373-1380.
5. Hu F.B., Stampfer M.J., Haffner S.M., et al. Elevated Risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes// Diabetes Care. 2002; 25(7): 1129-1134.
6. Kannel WB, Cuppels LA, Ramaswami R et al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study // J. Clin. Epidemiol. 1991; 44 (2): 183-190.
7. National Institutes of Heshlth. Clinical guidelindes on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. 2000.
8. Shelley J.M., Green A., Smith A.M. et al. Relationships of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in midvawaged women // Ann. Epidemiol. 1998; 136 (1): 89-98.
9. Sjostrom L., Rissanen A., Andersen T. et al. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weihit loss and prevention of weihit regain in obese patients // European Multicentre Orlistat Study Group // Lancet. 1998, 352(9123), 167-172.
10. Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? // Gynecol. Endocrinol. 1997; 11(5): 341-355.
11. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R. et al. Longterm weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension, phas. 11 // Ann. Intern. Med. 2001; 134: 1-11.
12. Wingard D.L., Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. / In: Harris M.I., ed. Diabetes in America. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1995; 429-448.

Abstract

The article is devoted to body weight (BW) influence on cardiovascular disease (CVD) prevalence in climacteric women. The case-control study included 849 women. Group I included 283 females with normal BW, Group II – 283 overweight women, and Group III – 283 obese patients. Anthropometry, lipid and carbohydrate metabolism parameters, prevalence of arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF), myocardial infarction (MI), acute cerebrovascular events, and carbohydrate metabolism disturbances were examined.

In Groups II and III, prevalence of AH was 65% and 85.2%; CHD – 13.4% and 9.9%; CHF – 28.3% and 43.5%; carbohydrate metabolism disturbances – 2.5% and 12%, respectively, that was significantly greater than in women with normal BW: 53%, 7.1%, 21.3%, and 2.1%, respectively. No increase in acute cerebrovascular event or MI prevalence was registered in Group III.

Therefore, AH, CHD, and CHF prevalence in climacteric women was increased among overweight and obese individuals.

Keywords: Case-control study, obesity, overweight, cardiovascular disease.

Поступила 17/12-2005

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОПРОЛОЛА РЕТАРД У БОЛЬНЫХ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «PROLONGER»)

Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В., Багрий А.Э., Поливода С.Н., Визир В.А., Андриевская С.А., Ханюков А.А., Черенок А.А., Приколота О.А., Березин А.Е., Говорова О.В.

Лечение артериальной гипертензии (АГ) является одним из наиболее актуальных вопросов современной кардиологии. Это связано с высокой распространенностью АГ в Украине, а также с большим количеством осложнений АГ. Со времени открытия пропранолола (β -адреноблокаторы широко используются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ [1, 2, 4, 7, 9, 10]. Согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по лечению АГ, β -адреноблокаторы рекомендуют назначать в следующих случаях:

- молодой и средний возраст;
- наличие признаков гиперсимпатикотонии (тахикардии, гиперкинетического гемодинамического синдрома);
- сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС) (стенокардия и инфаркт миокарда (ИМ));
- сопутствующие предсердная и желудочковая тахикардии;
- гипертиреоз;
- сердечная недостаточность (СН);
- АГ в пред- и послеоперационный период.

Применение β -адреноблокаторов эффективно при синусовой тахикардии и суправентрикулярных аритмиях, ИБС, СН и др. [1-5, 7-10]. Бета-адреноблокаторы угнетают эффекты симпатической нервной системы, активизация которой обуславливает периферическую вазоконстрикцию и снижает экскрецию натрия почками, что, в свою очередь, приводит к увеличению объема и давления в желудочках. Существует достаточное количество проспективных многоцентровых исследований, в которых доказана эффективность применения β -адреноблокаторов при АГ. Не вызывает сомнения необходимость назначения β -адреноблокаторов больным с АГ, которые перенесли ИМ и у которых диагностирована стенокардия, поскольку во многих исследованиях установлено, что препараты этой группы уменьшают уровень смертности вследствие ИМ и улучшают течение стенокардии, в том числе и у больных сахарным диабетом (СД). При применении β -адреноблокаторов наблюдаются достоверное снижение риска общей смертности на 30-40 %, инсульта (в том числе фатального) — на 25-47 %, ИМ и сердечно-сосудистой смертности (в

том числе у лиц пожилого возраста) - на 27 % (SHEEP, STOP-Hypertension, MRC, HER). В последние годы получены данные и о высокой эффективности применения β -адреноблокаторов в плане снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с СД (UKPDS). Не было выявлено различий в эффективности β -адреноблокаторов и диуретиков (IPPPSH, MAPHY, MRC), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (CAPPP), антагонистов кальция (CONVINCE, INVEST).

Одним из наиболее изученных β -адреноблокаторов на сегодняшний день остается селективный β -адреноблокатор метопролол, который успешно используется в кардиологии в течение около 30 лет и продолжает привлекать к себе внимание новыми перспективными направлениями в использовании.

Мировой опыт применения метопролола (с 1975 г.) более чем в 80 странах мира основан на результатах лечения более чем 24 млн больных.

Первоначально препарат метопролол существовал только в форме метопролола тартрата, в настоящее время в клинической практике также используют метопролола сукцинат и метопролола фумарат. Метопролола тартрат, который является препаратом короткого действия и назначается 2-3 раза в сутки, остается наиболее широко используемой формой метопролола. Метопролола сукцинат имеет более длительный период полувыведения, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Доказано, что именно эта форма метопролола эффективна при лечении больных с СН.

С фармакологической точки зрения различие между этими двумя формами метопролола состоит в скорости всасывания препарата в кишечнике. Причем всасывание происходит таким образом, что в кровь попадает только метопролол, а не его соль, которая обеспечивает поступление препарата в организм и стабильный уровень концентрации в крови.

Разработчики фармацевтической компании «Egis» создали пролонгированную форму метопролола, которая обеспечивает более медленную скорость всасывания препарата и эффективную концентрацию препарата в крови в течение 24 ч, что позволяет назначать препарат один раз в сутки.

В данной статье освещаются результаты многоцентрового открытого проспективного исследования «ProlongER», в котором изучали антигипертензивную эффективность и переносимость препарата метопролола ретард у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

Материал и методы

Исследование «ProlongER» было организовано в сотрудничестве с представительством компании «Egis» (Венгрия) в Украине и проводилось в 2004 г. в соответствии с Хельсинской декларацией и требованиями по проведению клинических исследований в Украине. Протокол был одобрен Этическим комитетом, все пациенты давали письменное согласие на участие в данном исследовании. Протоколы исследования после его завершения собирали в центральном офисе компании в г. Киеве. Обработку протоколов проводили в отделении симптоматических гипертензий Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины.

В исследование были включены пациенты в возрасте старше 18 лет с мягкой и умеренной АГ согласно классификации ВОЗ (1999) при условии, что через 7 дней после отмены всех антигипертензивных препаратов средняя величина артериального давления (АД), измеренного в первой половине дня в положении сидя, была больше 140/90 мм рт. ст.

В исследование не включали больных с декомпенсированными заболеваниями печени (уровень АсАТ, АлАТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза), почек (уровень креатинина в сыворотке крови 200 мкмоль/л и выше), с СН выше II функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской классификации, пациентов с перенесенным ИМ или острым нарушением мозгового кровообращения, декомпенсированным или плохо контролируемым СД, гиперкалиемией, после хирургических вмешательств, лиц, принимающих стероидные гормональные препараты и контрацептивы, больных с выраженными ментальными нарушениями. Также не включали больных с повышенной чувствительностью к препарату, атриовентрикулярной блокадой II-III степени, синусовой брадикардией (частота сокращений сердца (ЧСС) менее 50 в 1 мин), сино-атриальной блокадой, синдромом слабости синусового узла, острой СН, в период беременности или лактации, вторичной АГ, бронхиальной астмой, пациентов с уровнем офисного систолического (САД) АД 180 мм рт. ст. и выше или диастолического (ДАД) 110 мм рт. ст. и выше, лиц, участвующих в другом исследовании.

Многоцентровое открытое наблюдение проводили в течение 8 нед в 7 центрах Украины (перечень приведен в приложении). Оно включало 3 периода: скрининг, отмена всех антигипертензивных препаратов, прием метопролола ретард (Эгилока ретард,

«Egis», Венгрия) с постепенным увеличением дозы и/или добавлением гидрохлортиазида в зависимости от уровня достигнутого офисного АД.

В первый период, по данным анамнеза, результатам объективного обследования, данным электрокардиограммы определяли соответствие пациента критериям включения.

Во второй период отменяли все антигипертензивные препараты и в конце проводили повторный анализ соответствия больного критериям включения с учетом результатов общего анализа крови, мочи, биохимического исследования крови, измерения офисного АД, амбулаторного суточного мониторирования АД.

В третий период назначали метопролол ретард в начальной пробной дозе 25 мг 1 раз в день (таблетка эгилока ретард имеет разделительную борозду, что дает возможность титровать дозу до необходимой) с последующим увеличением дозы до достижения 300 мг/сут, при неэффективности монотерапии добавляли гидрохлортиазид. Столь значительный диапазон доз обусловлен необходимостью определить, в первую очередь, переносимость достаточно высоких доз препарата у пациентов с мягкой и умеренной формой АГ, поскольку к назначению высоких доз (β -адреноблокаторов многие кардиологи подходят осторожно. Такой дизайн исследования позволит еще раз обратить внимание на то, что добиться эффективного контроля АД можно и при применении более низких доз, а при длительном использовании метопролола эффективность препарата имеет дозозависимый характер. Результаты исследования «ProlongER» дают возможность объективно оценить переносимость пациентами достаточно высоких доз метопролола пролонгированного действия.

На протяжении 8 нед исследования осуществляли контроль офисного АД и ЧСС, оценивали сотрудничество больного с врачом, эффективность проводимой терапии, регистрировали случаи развития побочных реакций. В начале исследования и на 60-е сутки применения препарата проводили амбулаторное мониторирование АД, контроль биохимических показателей сыворотки крови, общий анализ крови и мочи.

Измерение офисного среднего САД и ДАД проводили согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов: трехкратно с интервалом 2 мин в состоянии покоя и в положении сидя стандартным сфигмоманометром. ЧСС измеряли непосредственно после второго измерения АД [2, 6, 7].

Суточное амбулаторное мониторирование АД проводили с помощью аппарата «АВРМ-04М» («Meditech», Венгрия). Монитор активировали по стандартному протоколу каждые 15 мин в дневное время (06.00-22.00) и каждые 30 мин в ночное время (22.00-06.00). Анализ полученных данных и вычисле-