

ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА И МЕТОПРОЛОЛА НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ХОЛОДОВОМ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМ ФОНОМ

В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, И.А. Сухенко, П.М. Губская

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого
Институт медицинского образования, Великий Новгород

Влияние амлодипина и метопролола на вегетативные показатели при холодовом и психоэмоциональном стрессе у больных артериальной гипертензией с различным психоэмоциональным фоном

В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, И.А. Сухенко, П.М. Губская

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Институт медицинского образования, Великий Новгород

Цель. Изучить влияния амлодипина и метопролола на вегетативные показатели и психоэмоциональный фон (ПЭФ) у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследован 61 больной АГ II степени. Больным назначали лечение амлодипином или метопрололом, которое позволило достичь целевого уровня артериального давления (АД). Больные были разделены на 2 группы: 1 группа – больные АГ с нормальным ПЭФ, 2 группа – больные АГ с субклинической депрессией. Обследование проводилось до начала и через 30 дней лечения. Оно включало суточное мониторирование АД и оценку вегетативного статуса с помощью методов вариационной интервалометрии и спектрального анализ вариабельности сердечного ритма в условиях холодной и психоэмоциональной проб. Определяли уровень депрессии и тревоги с помощью шкалы HADS и шкалы Бека.

Результаты. Под влиянием амлодипина и метопролола ПЭФ больных АГ может улучшаться, ухудшаться и оставаться без изменений. При улучшении (нормализации) ПЭФ у больных АГ с субклинической депрессией меняется и вегетативная реакция на нагрузочные пробы: нарастают симпатические влияния, реакция на стресс становится более адекватной. При возникновении субклинической депрессии у больных АГ в процессе лечения симпатическая вегетативная реакция на стресс уменьшается и начинают преобладать ваготонические влияния.

Заключение. Результаты исследования указывают на необходимость проведения психометрического обследования больных АГ с целью выявления субклинической депрессии и тревоги.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, субклиническая депрессия, психоэмоциональный фон, амлодипин, метопролол.

РФК 2006; 3: 26–31

Effects of amlodipin and metoprolol on autonomic system in emotional and cold tests in hypertensive patients with different psychological profile

M.P. Rubanova, V.R. Veber, I.A. Suhenko, P.M. Gubskaya

Yaroslav the Wise Novgorod State University, Institute of Medical Education. Novgorod the Great

Aim. To assess effects of amlodipin and metoprolol on autonomic system in emotional and cold tests in hypertensive patients with different psychological profile (PP)

Material and methods. 61 patients with arterial hypertension of II grade were observed. Therapy with amlodipin or metoprolol was prescribed and allowed to reach target blood pressure (BP) level in all the patients. Patients were divided into 2 groups: 1-st one – patients with normal PP, 2-nd group – patients with subclinical depression. Patients were examined before and 30 days after therapy. Examination included ambulatory BP monitoring, assessment of autonomic status by variational intervalometry and spectral analysis of heart rate variability (HRV) in cold and emotional tests. Depression and anxiety levels were determined with Bek's and HADS scales.

Results. Treatment with amlodipin and metoprolol can result in improvement, worsening or unchanging of PP. In hypertensive patients with subclinical depression improving their PP resulted in autonomic reaction change: sympathetic activity increases and reaction on stress becomes more adequate. If subclinical depression occurred in hypertensive patients because of amlodipin and metoprolol therapy, sympathetic system stress-reaction decreased and parasympathetic influence increased.

Conclusion. The study results show necessity of psychometric examination of hypertensive patients in order to reveal subclinical depression and anxiety.

Key words: arterial hypertension, subclinical depression, psychological profile, amlodipin, metoprolol.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 3: 26–31

В настоящее время артериальную гипертензию (АГ) традиционно относят к группе классических психосоматических заболеваний [10, 23]. Доказано, что депрессия и тревога являются факторами риска развития АГ и мощным независимым предиктором смертности больных с сердечно-сосудистой патологией [8, 14, 16-19, 25, 26]. Примерно у 18-50% кардиологических больных имеет место субклиническая форма депрессии [9, 21].

Медикаментозная терапия до сих пор остается одним из основных методов лечения АГ [1, 2, 6, 13, 24]. Однако вопрос о влиянии длительного приема блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) и β_1 -адреноблокаторов (БАБ) на психический статус больных окончательно не выяснен. Ряд работ свидетельствует о том, что БАБ, препараты раувольфии, клонидин вызывают депрессию и, наоборот, препараты кальция обладают редуцирующим действием на депрессивные фазы аффективных расстройств [5, 11, 20].

Обсуждаются несколько возможных причин изменения психоэмоционального статуса больных АГ при длительной эффективной антигипертензивной терапии: исходно измененное состояние психоэмоционального фона до назначения антигипертензивного препарата; при достижении целевого АД у части больных АГ развивается ишемия головного мозга (кратковременная, клинически мало выраженная), что влечет за собой изменение психоэмоционального фона на определенный период времени; состояние мозгового кровообращения, т.е. возможное на каком-то этапе болезни бессимптомное атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга, сонных артерий; непосредственное влияние самих антигипертензивных препаратов на психоэмоциональный фон больных АГ.

Если первые 3 причины достаточно изучены, то влиянию антигипертензивных препаратов на психоэмоциональный статус больных исследований посвящено немного [23]. Поскольку большая часть больных АГ страдают субклинической депрессией и тревогой, необходимо изучение влияния антигипертензивных препаратов на психоэмоциональный фон больных АГ, причем интерес представляют не только пациенты с субклинической формой депрессии, но и больные АГ с неизменным психоэмоциональным фоном, которым проводится антигипертензивная терапия.

Цель исследования

Изучить особенности вегетативной регуляции в условиях психоэмоционального и холодового стресса при эффективной антигипертензивной терапии амлодипином и метопрололом у больных АГ с раз-

личным психоэмоциональным фоном и оценить влияние этих препаратов на психоэмоциональный фон больных.

Материалы и методы

Обследовали 61 больного АГ II степени мужского пола (по классификации ВОЗ/МОГ, 1999), средний возраст $50,1 \pm 1,6$ лет, рандомизированы по факторам риска АГ и состоянию психоэмоционального фона. Все больные дали информированное согласие на проведение исследования и были обследованы по общепринятой методике для исключения симптоматической АГ, а также осмотрены невропатологом. До обследования больные антигипертензивную терапию не получали.

Больные были разделены на 2 группы. 1-я группа получала лечение блокатором медленных кальциевых каналов амлодипином; 2-я – лечение селективным БАБ метопрололом. Дозу препаратов подбирали индивидуально, начиная с минимальной до достижения целевого уровня АД. Обследование больных проведено до и через 30 дней лечения. Осуществляли суточное мониторирование АД. Для изучения состояния вегетативной нервной системы (ВНС) использовали методы вариационной интервалометрии и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). Запись ритмограммы проводили в состоянии покоя. Определялись следующие параметры: мода (M_o , с) - наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала; амплитуда моды (AM_o , %) - число интервалов R-R, соответствующих M_o ; вариационный размах (BP, сек) - разница максимального и минимального значений кардиоинтервалов. Рассчитывали индекс напряжения (ИН) по формуле $ИН = AM_o / 2M_o * BP$ и коэффициент монотонности (KM) по формуле $KM = AM_o(\%) / BP$. AM_o отражает состояние симпатического отдела, BP - парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; KM характеризует соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС; ИН характеризует состояние центрального контура вегетативной регуляции.

Таблица 1. Характеристика обследуемых групп

Препарат	Больные без депрессии	Больные с субклинической депрессией и повышенной тревогой
Амлодипин	17	14
Метопролол	18	12

Определяли следующие параметры ВСР - низкочастотный составляющий компонент (медленные волны 2 порядка) и высокочастотный компонент (большие волны). За формирование больших волн 0,4-0,15Гц (2,5-6,5с) ответственна эфферентная парасимпатическая активность. Медленные волны 0,04-0,015Гц (25-65с) характеризуют активность симпатического отдела ВНС. Проводили исследование психоэмоционального фона (уровня депрессии и уровня тревоги) с помощью шкалы HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии) и шкалы депрессии Бека (DBI). Холодовую пробу выполняли путем погружения кисти правой руки в воду с кусочками льда на 1 минуту. Эмоциональную пробу проводили путем решения математических задач в условиях дефицита времени с порицающей критикой [15, 24].

В исследование включили только тех больных, у которых был достигнут целевой уровень АД. С целью исключения влияния биоритмов на вегетативные и гемодинамические показатели обследования проводил один исследователь в одно и то же время в первой половине дня.

До начала лечения антигипертензивными препаратами все пациенты были разделены на 2 группы: в группу А входили больные АГ с нормальным психоэмоциональным фоном, в группу Б – больные АГ с субклинической депрессией (табл. 1).

Контрольная группа состояла из 27 мужчин в возрасте $47,5 \pm 1,1$ лет, не страдающих АГ или другими заболеваниями.

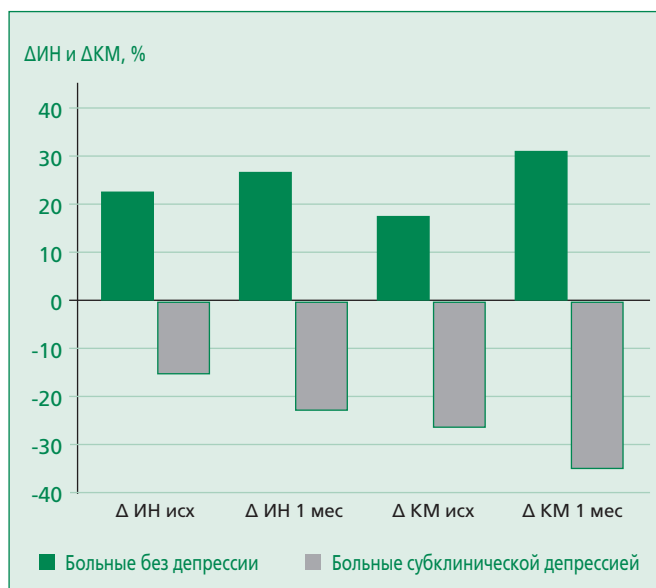


Рис. 1. Изменение ΔИН и ΔКМ при холодной пробе у больных АГ с субклинической депрессией и без нее через 1 мес лечения амлодипином.

Результаты и обсуждения

На фоне лечения амлодипином происходило значительное снижение АД при психоэмоциональной пробе. Целевой уровень АД через 30 дней был достигнут у 58,8 % больных АГ. Одновременно наблюдалась тенденция к уменьшению реакции симпатической нервной системы на психоэмоциональный стресс. До лечения амлодипином показатель индекса напряжения (ИН) вариационной интервалограммы при психоэмоциональном стрессе возрастал на 98,5%.

Степень реакции показателя ИН в группе больных без депрессии при психоэмоциональной пробе под влиянием амлодипина снизилась со 138,3 до 47,9% ($p < 0,05$), в группе больных АГ с субклинической депрессией – с (+)95,3 до (+)26,1 ($p < 0,05$), степень реакции показателя КМ, соответственно, в этих группах снизилась со 120,1 до 46,1% ($p < 0,05$) и с 71,7 до 20,5% ($p < 0,05$). Таким образом, у больных с субклинической депрессией сохраняется, как и до лечения амлодипином, значительно менее выраженная симпатическая реакция на эмоциональный стресс, чем у больных без депрессии. Полученные данные показывают, что во время стресса у больных с субклинической депрессией даже после нормализации АД под влиянием лечения амлодипином отсутствует адекватное вегетативное обеспечение эмоционального стресса. Различие в вегетативном обеспечении холодового стресса у больных АГ без депрессии и с субклинической депрессией еще более выражено по сравнению с результатами, полученными при изучении психоэмоционального стресса. У больных с субклинической депрессией после лечения амлодипином сохраняется недостаточное

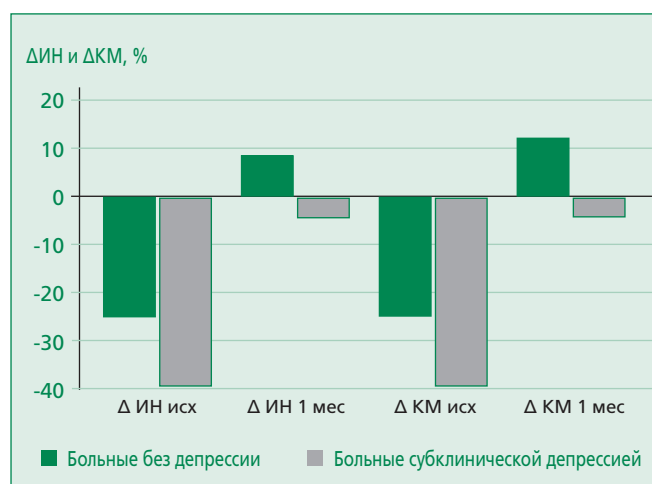


Рис. 2. Изменение ΔИН и ΔКМ при холодной пробе у больных АГ с различным психоэмоциональным фоном под влиянием метопролола.

вегетативное обеспечение холодого стресса (рис.1).

В группе А степень изменения показателя ИН была равна (+)22,9%, через 1 мес лечения она возросла до (+)27,9%. В группе Б вегетативная реакция на холодого стресс до лечения была ваготонической - показатель ИН уменьшался до (-)13,3%, после лечения степень его уменьшения была еще более выраженной - (-)21,5%.

Было также установлено, что под влиянием амлодипина психоэмоциональный фон может улучшаться, ухудшаться и оставаться без изменений. Улучшение психоэмоционального фона отмечено у 32,3% больных АГ, ухудшение - у 12,9% и не отмечено изменений у 54,8% больных. В большинстве случаев значительного изменения психоэмоционального фона не произошло, но у той части больных, у которых отмечено улучшение психоэмоционального фона, реакция на стресс становилась физиологически более адекватной. Улучшение психоэмоционального фона по уровню депрессии совпадало с улучшением по уровню тревоги. У больных АГ психоэмоциональный фон изменялся в зависимости от изменений вегетативной регуляции. У тех больных, у которых улучшился психоэмоциональный статус, улучшилось и вегетативное обеспечение стресса.

После лечения метопрололом у больных АГ реакция симпатической нервной системы на психоэмоциональную нагрузку становилась менее выраженной. Так, степень нарастания показателя ИН до лечения была (+)77,9%, после лечения - (+)39,86% ($p>0,05$), степень реакции КМ через 1 мес лечения метопрололом снизилась с (+)74 до (+)43,45% ($p>0,05$). Сравнение результатов исследования в группах А и Б показало, что после лечения метопрололом различия между группами по реакции вегетативных показателей на эмоциональный стресс значительно уменьшились. Так, в группе А под влиянием метопролола в течение месяца степень изменения показателя ИН на психоэмоциональную пробу снизилась с (+)90,3 до (+)49,6% ($p>0,05$), степень изменения показателя КМ снизилась с (+)92,6 до (+)51%, в группе Б показатели ДИН и ДКМ снизились соответственно с (+)72,7 до (+)39,3% и с (+)65,8 до (+)44,2% ($p>0,05$).

Таким образом, под влиянием метопролола происходит «сближение» вегетативной реакции на психоэмоциональный стресс у больных АГ без депрессии и больных АГ с субклинической депрессией.

При холодого пробе под влиянием метопролола в обеих группах значительно уменьшилась выраженность парасимпатических влияний (рис. 2).

В группе А под влиянием метопролола степень изменения показателя ИН повысилась с (-)24,1% (до лечения) до (+)8,4% (после лечения); в группе Б степень изменения показателя ИН составила, соответственно, (-)38,9 и (-)3,4% ($p<0,05$). Степень изменения показателя КМ в группе А до лечения метопрололом была равна (-)23,5%, после лечения она увеличилась до (+)13,2%, в группе Б степень изменения показателя КМ до лечения была равна (-)38,9%, после лечения она составила (-)3,4% ($p<0,05$). Несмотря на значительное уменьшение парасимпатических влияний при холодого пробе под влиянием метопролола, у больных АГ с субклинической депрессией сохранилось недостаточное вегетативное обеспечение холодого стресса по сравнению с группой больных без депрессии.

Под влиянием метопролола психоэмоциональный фон не изменился лишь у 13,3% больных АГ, у 50% наступило улучшение и у 36,7% – ухудшение. Метопролол как вегетотропный препарат более значительно по сравнению с амлодипином влиял на вегетативную регуляцию больных АГ и, как следствие, на их психоэмоциональный фон.

Результаты исследования показали, что при ухудшении психоэмоционального фона у больных АГ нарастают ваготонические, а при его улучшении – симпатические влияния. Так, у больных АГ с улучшением психоэмоционального фона реакция ИН на психоэмоциональную пробу повысилась с (+)66,3 до (+)81% ($p>0,05$), а реакция показателя КМ - с (+)75,3 до (+)79,1% ($p>0,05$). В группе больных АГ с ухудшением психоэмоционального фона возросли ваготонические влияния: реакция показателя ИН снизилась с (+)137,2% до лечения до (+)44,3% после лечения ($p<0,05$), реакция показателя КМ снизилась соответственно с (+)114,9 до (+)34,2% ($p<0,05$).

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что при лечении амлодипином и метопрололом психоэмоциональный фон у больных АГ может улучшаться, ухудшаться и оставаться без изменений. При улучшении (нормализации) психоэмоционального фона у больных АГ с субклинической депрессией меняется и вегетативная реакция на нагрузочные пробы: нарастают симпатические влияния, реакция на стресс становится более адекватной. При возникновении субклинической депрессии у больных АГ в процессе лечения симпатическая вегетативная реакция на стресс уменьшается и начинают преобладать ваготонические влияния.

Наши данные подтверждают предположение, высказанное другими исследователями, о существовании обратной связи между состоянием вегетативной регуляции и психологическими характеристиками. В исследованиях М.Е. Сандомирского (2001) показано, что для симпатикотоников при эмоциональном стрессе характерно стенически-агрессивное поведение, для ваготоников – пассивное, сопровождаемое депрессивными проявлениями.

Результаты исследования указывают на необходимость проведения при лечении больных АГ обязательного психометрического обследования с целью выявления субклинической депрессии и тревоги. Психометрическое исследование должно проводи-

ться до начала лечения антигипертензивными препаратами и в процессе лечения для своевременного выявления неблагоприятного влияния препаратов на психоэмоциональный фон больных, даже при условии высокой эффективности препаратов и достижении целевого уровня АД. Скрининговые опросники, использованные в данном исследовании, продемонстрировали их высокую информативность, были просты в использовании и не требовали много времени для проведения исследования и интерпретации полученных результатов. Это позволяет рекомендовать их для использования в повседневной кардиологической практике для своевременной коррекции развивающихся депрессивных расстройств.

Литература:

1. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Лопатин Ю.М., Беленков Ю.Н. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 1995; 11: 4-17
2. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Гипертоническая болезнь. Кардиология для врача общей практики. С-Петербург, 2001. 128 с.
3. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М. Наука, 1984; 142 с.
4. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М. Москва, 1997; 294 с.
5. Богданов Я.В. Антагонисты кальция в психиатрии. XIII Съезд психиатров России. Материалы съезда. 2000. с.16.
6. Вебер В.Р., Бритов А.Н. Профилактика и лечение артериальной гипертонии. Москва – В.Новгород, 2002. 230 с.
7. Захаров В.И., Смирнов И.И. с соавт. Оценка различных функционально-лабораторных тестов в диагностике предгипертензивных состояний. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2002; 2: 31-33.
8. Кириченко А.А. Депрессия, беспокойство и сердечно-сосудистая система. Лечащий врач. 2002; 12: 32.
9. Краснов В.М. Психиатрические расстройства в общемедицинской практике. Русский медицинский журнал. 2002; 25: 24-26.
10. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М. Медицина, 1950. 496 с.
11. Лазебник Л.Б. с соавт. β -адреноблокаторы в гериатрической практике. РМЖ, 1999; 16: 7-11.
12. Лазебник Л.Б., Постникова С.Л. Хроническая сердечная недостаточность у больных пожилого и старческого возраста. Сердечная недостаточность. 2000; 1 (3): 110-114.
13. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М. Медпрактика, 1996. 784 с.
14. Михайлов Б.В. Проблема депрессий в общесоматической практике. Международный медицинский журнал. 2003; 9(3): 22-27.
15. Никитин А.Э. Влияние дозированного интеллектуально-эмоционального напряжения на гемодинамику и некоторые показатели регуляторной системы у лиц с гипертонической болезнью. Автореферат дисс. канд. мед. наук. СПб., 1997. 28 с.
16. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., Вейн А.М., Дробинцев М.Ю. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы «КОМПАС». Кардиология. 2004; 1: 14-17.
17. Погосова Г.В. Антидепрессанты в кардиологической практике. Лечащий врач. 2002; 7: 8-10.
18. Погосова Г.В. Депрессия - новый фактор риска ИБС и предиктор коронарной смерти. Кардиология. 2002; 4: 86-91.
19. Раюшкин В.А. Применение верапамила для профилактики рецидивов аффективного и шизоаффективного психоза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998; 7: 17.
20. Решетников М.М. Технология медико-социологического исследования в социальной системе. М: ММА им. И.М. Сеченова, 2000. 210с.
21. Сандомирский М.Е. Психическая дезадаптация, нарушения вегетативной регуляции и психопатология. Личностно-типологические особенности и психическая адаптация. В кн.: Психическая адаптация в условиях пенитенциарного стресса и личностно-типологические особенности осужденных». Уфа: «Здравоохранение Башкортостана», 2001. 88с.
22. Ходжаев А.И., Салимова Н.Р., Шакиров М.Р. и др. Сравнительная оценка влияния вариантов гипотензивной монотерапии на состояние нервно-психической сферы у больных артериальной гипертонией. Кардиология СНГ. 2004; 2: 32-35.
23. Чазов Е.И. Будущее кардиологии в свете успехов медицинской науки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 3(3). Ч. 1: 6-9.
24. Шабалин А.В., Гуляева Е.Н. Информативность психоэмоциональной нагрузочной пробы «математический счет» и ручной дозированной изометрической нагрузки в диагностике стресс-зависимости у больных эссенциальной артериальной гипертонией. Артериальная гипертония; 9(3): 45-49.
25. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В., Оганов Р.Г. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил. забол. укрепл. здор. 2001; 2:3-7.
26. Barefoot J.C., Scholl M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. Circulation 1996; 93: 1976-1980.