

Состояние клеточной β -адренорецепции при артериальной гипертензии и ее модификация на фоне лечения различными формами β -адреноблокатора метопролола

О.А.Манешина, М.В.Леонова, Ю.Б.Белоусов, А.С.Духанин

ГОУ ВПО РГМУ, Москва

Ключевые слова: β -адренорецепторы, артериальная гипертензия, β -адреноблокаторы.

β -адреноблокаторы (БАБ) широко используются в лечении артериальной гипертензии (АГ). В ряде крупных клинических исследований было показано, что БАБ способны снижать риск смертности и сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ.

Стремление повысить эффективность и безопасность проводимой терапии привело к разработке новых форм БАБ с усовершенствованной системой доставки лекарственного вещества. Форма метопролола с контролируемым высвобождением (CR/XL) обеспечивает поддержание постоянной концентрации препарата в крови [1]. Это должно приводить к более стабильному антигипертензивному эффекту в сравнении с обычной формой препарата [2]. Однако антигипертензивный эффект метопролола не коррелирует с концентрацией препарата в крови [3]. Поэтому изучение состояния и модификации клеточной β -адренорецепции на фоне лечения различными формами метопролола, вероятно, сможет дать ответ на вопрос об отличиях в действии различных форм препарата на рецепторном уровне.

Цель исследования заключалась в оценке состояния клеточной β -адренорецепции у больных с АГ в сравнении с нормотензивными добровольцами и модификацию клеточной β -адренорецепции на фоне лечения метопрололом у больных с АГ 1-2 степени.

Материалы и методы. В исследование было включено 20 пациентов со стабильным течением эссенциальной АГ 1-2 степени и 10 нормотензивных добровольцев. По массо-ростовым показателям группы были сопоставимы с другом. Исследование состояло из 2 этапов. На первом этапе проводилось изучение состояния клеточной β -адренорецепции у больных с АГ 1-2 степени и нормотензивных добровольцев. На втором этапе пациенты с АГ получали лечение метопрололом с контролируемым высвобождением (CR/XL) в дозе 100 мг однократно в сутки и метопрололом с обычным высвобождением (IR) в дозе 50 мг два раза в сутки по методике перекрестного дизайна. До начала терапии, на 7 неделе лечения и на 17 неделе терапии у всех пациентов с АГ, включенных в исследование, была взята кровь для изучения параметров β -адренорецепторов (β -АР) (B_{max} , K_d , ISO , IC_{50} (P), IC_{30} (M)), проведено физикальное обследование с измерением офисного АД, ЧСС (методом Короткова в положении сидя 3-хкратно с интервалом в 1 минуту), ЭКГ, проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием суточных мониторов Medinex 02 ABPM. Изучались следующие харак-

теристики β -АР:

- B_{max} – количество участков связывания β -АР на периферических лимфоцитах;
- K_d – константа равновесной диссоциации;
- ISO – изопротеренолол-стимулированный уровень цАМФ;
- IC_{30} (M) – концентрация метопролола, снижающая эффект ISO на 30%;

Изучение специфического связывания лигандов β -АР лимфоидными клетками проводилось с помощью меченного 3Н-дигидроалprenолола. Изучение влияния ISO на содержание цАМФ в лимфоидных клетках с помощью стандартных наборов фирмы "Amersham".

Результаты исследования. У больных с АГ наблюдался достоверно более высокий уровень плотности β -АР на периферических лимфоцитах (B_{max}) в сравнении с нормотензивными добровольцами: 2393 ± 100 (1790-3210) пмоль/млн кл vs 1215 ± 46 (1010-1460). Также у больных с АГ 1-2 степени было выявлено повышение показателя ISO $2,7 \pm 0,1$ (2,2-3,4) vs $1,7 \pm 0,1$ (1,2-2,6) μ г/кг в сравнении с нормотензивными добровольцами.

Обе формы метопролола (CR/XL и IR) оказывали достоверно снижали показатели АД (САД, ДАД) и ЧСС по данным офисных измерений ($p < 0,001$). На фоне терапии метопрололом CR/XL наблюдалось более выраженное снижение ДАД на 15 ± 1 мм.рт.ст. по сравнению с 10 ± 2 мм.рт.ст. на фоне лечения метопрололом IR ($p < 0,01$), однако, по остальным показателям статистически значимых отличий выявлено не было. Было отмечено почти идентичное снижение ЧСС до 69 ± 3 ($p < 0,001$) и 70 ± 1 ($p < 0,001$) ударов в минуту на фоне лечения CR/XL и IR, соответственно.

Согласно результатам СМАД, выявлена статистически значимая динамика снижения показателей СМАД на фоне терапии обеими препаратами, кроме показателей дневного САД и ночной ЧСС. Значимых различий в эффективности препаратов и степени снижения АД найдено не было. Однако, также как и при офисном измерении, было выявлено равнозначное снижение ЧСС на фоне обоих режимов терапии CR/XL и IR до 70 ± 2 ($p < 0,01$) и 70 ± 2 ($p < 0,001$) ударов в минуту, соответственно.

Динамика параметров β -АР представлена в таблице.

Выводы.

1. У пациентов с АГ 1-2 степени наблюдаются нарушения клеточной β -адренорецепции по сравнению с нормотензивными добровольцами, что проявляется в повышении количественного показателя

Таблица

Динамика изменений показателей β -АР на лимфоцитах на фоне терапии различными формами метопролола (CR/XL и IR) у больных с АГ

Показатель	До начала лечения (1)	Препарат	Через 7 недель (2)	P (1-2)	P между группами
Bmax	2393 $\pm$ 100	CR/XL	2122 $\pm$ 81	p < 0,01	p < 0,001
		IR	1863 $\pm$ 83	p < 0,001	
Kd	25 $\pm$ 1	CR/XL	28 $\pm$ 2	p > 0,05	p > 0,05
		IR	28 $\pm$ 1	p < 0,05	
ISO	2,7 $\pm$ 0,1	CR/XL	3,5 $\pm$ 0,1	p < 0,001	p < 0,001
		IR	3,0 $\pm$ 0,1	p < 0,01	
IC ₃₀ (M)	24 $\pm$ 1	CR/XL	19 $\pm$ 1	p < 0,001	p > 0,05
		IR	20 $\pm$ 1	p < 0,05	

β -АР (Bmax) и косвенного показателя функциональной активности β -АР (ISO) на периферических лимфоцитах;

2. Оба препарата метопролола CR/XL и IR в суточной дозе 100 мг оказывали влияние на параметры β 2-АР периферических лимфоцитов;

3. На фоне терапии обеими формами метопролола CR/XL и IR наблюдается статистически значимое снижение показателя Bmax по сравнению с исходным значением, причем на фоне терапии IR это снижение более выражено (p < 0,001); Показатель ISO достоверно увеличивается на фоне обоих режимов терапии, однако, достоверно более выраженное увеличение было получено на фоне терапии CR/XL (p < 0,001). На фоне терапии IR было получено достоверное нарастание Kd (p < 0,05).

4. По результатам офисного измерения АД и данным СМАД оба препарата продемонстрировали достоверный антигипертензивный эффект, однако, CR/XL оказывал более выраженный эффект на показатель ДАД, нежели IR при офисном измерении АД (p < 0,01). По данным СМАД статистически значимое различие препаратов было зарегистрировано только по большему сни-

жению показателя ИВ дневного ДАД на фоне терапии CR/XL (p < 0,05).

Литература

1. Lückner P., Moore G., Wiselgren I., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK once daily with conventional tablets once daily and in divided doses. // *J Clin Pharmacol* 1990; 30 (Suppl): S17-27.
2. Plosker G.L., Clissold S.P. Controlled release metoprolol formulations. A review of their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease. // *Drugs* 1992; 43 (3): 382-414.
3. Zineh I., Beitelshes A.L., Gaedigk A., Walker J.R., Pauly D.F., Eberst K., Leeder J.S., Phillips M.S., Gelfand C.A., Johnson J.A. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Dec; 76(6):536-44.

Status of B-adrenoreceptors in patients with arterial hypertension and its modification during immediate-release metoprolol and controlled-release metoprolol treatment

O.A.Maneshina, M.V.Leonova, Yu.B.Belousov, A.S.Dukhanin

RSMU, Moscow

Key words: β -adrenoreceptor, arterial hypertension, beta-blockers.

Patients with mild to moderate hypertension have altered β -adrenoreceptors activity and density in peripheral lymphocytes: β -AR density (Bmax) and β -adrenergic-mediated adenylate cyclase activity (ISO) were significantly reduced in comparison with normotensive subjects. In spite of the equal antihypertensive effect of CR/XL and IR, β -adrenoreceptors modification differed with IR and CX/XL treatment. Metoprolol IR more effectively down-regulated β -adrenoreceptor density and less intensively up-regulated isoproterenol-stimulated cAMP level in comparison with metoprolol CR/XL.