

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

А.Г. Автандилов¹, И.И. Есенова^{2*}, С.Л. Петросов¹

¹ Российская медицинская академия последипломного образования
123995, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Эффективность и безопасность бисопролола у молодых мужчин с артериальной гипертонией и ожирением

А.Г. Автандилов¹, И.И. Есенова^{2*}, С.Л. Петросов¹

¹Российская медицинская академия последипломного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Цель. Оценить влияние бисопролола на суточный профиль артериального давления (АД), состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, липидный и углеводный обмен у пациентов молодого возраста с артериальной гипертонией (АГ) и ожирением.

Материал и методы исследования. Обследованы 36 мужчин в возрасте от 18 до 35 лет с АГ 1-2 степени, ожирением 1-2 степени и признаками гиперсимпатикотонии. Помимо общеклинического обследования проводили оценку вариабельности сердечного ритма (ВСР) на фоне ортостатической пробы с применением спектрального анализа, суточное мониторирование АД, изучение липидного спектра, пероральный глюкозотолерантный тест, определение уровня иммунореактивного инсулина, индекса инсулинорезистентности и функциональной активности бета-клеток. Антропометрические измерения включали определение индекса массы тела, измерение объема талии. Всем пациентам был назначен бисопролол в начальной дозе 5 мг/сут внутрь в течение 12 нед. Через 12 нед по результатам повторного обследования подводились итоги.

Результаты. В результате 12 нед терапии бисопрололом исходно сниженные показатели ВСР достоверно изменились. Увеличилось влияние парасимпатического звена вегетативной нервной системы на всем протяжении пробы. Вклад медленных и очень медленных волн, отражающих симпатическую и нейрогуморальную регуляцию, уменьшился. Общая мощность спектра достоверно выросла. Уменьшилась исходная тахикардия. В результате 12 нед терапии бисопрололом в дозе 5 мг/сут достигнуты целевые значения АД. По результатам оценки влияния бисопролола на суточный профиль АД выявлены увеличение количества дипперов, уменьшение нон-дипперов как по систолическому, так и по диастолическому АД. Достоверно уменьшились частота и вариабельность сердечных сокращений. При анализе показателей липидного и углеводного обмена неблагоприятных изменений на фоне 12-недельного курса терапии бисопрололом в дозе 5 мг/сут выявлено не было.

Заключение. В результате терапии бисопрололом в дозе 5 мг/сут в течение 12 нед у пациентов уменьшилась активность симпатической и выросла активность парасимпатической вегетативной регуляции, были достигнуты целевые значения АД, улучшился суточный профиль АД. Динамика лабораторных показателей свидетельствует о метаболической нейтральности бисопролола в дозе 5 мг/сут у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, гиперсимпатикотония, инсулинорезистентность, дислипидемия, метаболический синдром.

РФК 2011;7(2):193-198

Efficacy and safety of bisoprolol in young men with arterial hypertension and obesity

A.G. Avtandilov¹, I.I. Esenova^{2*}, S.L. Petrosov¹

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, building 2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To evaluate effect of bisoprolol on circadian blood pressure (BP) profile, autonomic cardiovascular regulation, lipid and carbohydrate metabolism in young patients with arterial hypertension (HT) and obesity.

Materials and methods. 36 men aged 18 to 35 years with HT 1-2 degrees, obesity 1-2 degrees and signs of sympathetic over activity were examined. In addition to standard clinical examination assessment of heart rate variability (HRV) during orthostatic test with spectral analysis, ambulatory BP monitoring, evaluation of lipid profile, oral glucose tolerance test, determination of immunoreactive insulin, insulin resistance index and functional activity of beta-cells were performed. Anthropometric measurements included body mass index and waist circumference. Bisoprolol in the initial dose of 5 mg QD orally for 12 weeks was assigned to all patients. After 12 weeks of bisoprolol treatment repeated examination was performed.

Results. Significant changes in HRV after 12 weeks of treatment with bisoprolol was found. Parasympathetic influence of autonomic nervous system increased during orthostatic test. Contribution of the slow and very slow waves, which reflect sympathetic and neurohumoral activity, reduced. Total spectral power was significantly increased. Initial tachycardia reduced. Target BP values were achieved after 12 weeks of treatment with bisoprolol 5 mg QD. Increase in a number of dippers and decrease in a number of nondippers in terms of both systolic and diastolic BP was observed. Heart rate and HRV was significantly decreased. No adverse events in terms of lipid or carbohydrate metabolism were found during treatment with bisoprolol.

Conclusion. Bisoprolol 12 week treatment resulted in sympathetic activity decrease and parasympathetic activity increase, achievement of BP target levels, improvement of BP circadian profile. Bisoprolol therapy in dose of 5 mg/day demonstrated metabolic neutrality in patients with risk factors of cardiovascular diseases and type 2 diabetes.

Key words: arterial hypertension, obesity, sympathetic over activity, insulin resistance, dyslipidemia, metabolic syndrome.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):193-198

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): e.i@mail.ru

Введение

В последние десятилетия заметно увеличилась распространенность артериальной гипертензии (АГ) на

Сведения об авторах:

Автандилов Александр Георгиевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины РМАПО

Есенова Индира Ирбековна — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Петросов Сурен Левонич - аспирант кафедры терапии и подростковой медицины РМАПО

фоне ожирения у подростков и молодых людей. Генетические и социально-экономические факторы повышают риск развития и предрасположенность к АГ и ожирению. Урбанизация, нездоровый образ жизни, неправильное питание и стресс также вносят существенный вклад в развитие указанных заболеваний [1]. Известно, что ведущая роль в патогенезе этих заболеваний, особенно у молодых, принадлежит дисфункции вегетативной нервной системы. Одно из многочисленных исследований (Tecumseh Blood Pressure Study, США) убедительно показало значение гиперсимпатикотонии в

формировании АГ и повышении сердечно-сосудистого риска в старших возрастных группах [2]. У лиц молодого возраста с нормальным АД реальную трансформацию повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) в АГ и инсулинорезистентность продемонстрировало лишь одно проспективное исследование [3].

Таким образом, значение и вклад метаболических, гормональных и клинических нарушений, известных в современной литературе под названием метаболический синдром, а также разработка принципов рациональной фармакотерапии требуют дополнительного изучения.

С позиций патогенеза АГ, его нейрогенная составляющая проявляется гиперсимпатикотонией, что требует назначения бета-адреноблокаторов (БАБ). Однако эффективность и безопасность их применения не бесспорна. С одной стороны, неселективные препараты с собственной симпатомиметической активностью, нежелательными побочными эффектами все реже применяются в практике. С другой стороны, селективные БАБ имеют существенные преимущества, которые возрастают по мере увеличения их селективности и особенностей метаболизма. К последним можно отнести бисопролол — высокоселективный БАБ без внутренней симпатомиметической активности, показавший в исследованиях высокую антигипертензивную активность, стабильную фармакокинетику и метаболическую нейтральность [4]. Существенным преимуществом бисопролола при лечении полных молодых мужчин с АГ является его способность улучшать копулятивную функцию [4].

Представленные в литературе данные применения бисопролола в большей части случаев касаются пациентов старших возрастных групп.

В связи с этим целью проведенного исследования явилась оценка влияния бисопролола на суточный профиль артериального давления, состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, липидный и углеводный обмен у пациентов молодого возраста с АГ и ожирением.

Материал и методы исследования

По результатам оценочного этапа обследования молодых мужчин в возрасте от 18 до 35 лет с АГ 1-2 степени (ВНОК, 2004) и алиментарным ожирением 1-2 степени (ВОЗ, 1997) без предшествующей терапии, на базе ГКБ № 81 была сформирована группа из 36 человек с признаками активации СНС (тахикардия, гиперкинетический тип кровообращения). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Сахарный диабет, гипоталамическое или эндокринное ожирение, заболевания сердечно-сосуди-

стой системы, требующие дополнительной медикаментозной коррекции, являлись критериями не включения в исследование.

Признаки активации СНС явились показанием к назначению бисопролола (Бисогамма®, Верваг Фарма, Германия). Исследуемый препарат назначался в начальной дозе 5 мг/сут внутрь на 12 нед. Через 6 нед от начала терапии проводилось контрольное измерение АД и ЧСС для проведения коррекции дозы при необходимости. Через 12 нед по результатам повторного обследования проводился анализ полученных результатов.

Исходно и через 12 нед проводилось обследование, включавшее общеклиническую оценку состояния здоровья, измерение офисного АД, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию в 12-ти стандартных отведениях, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, щитовидной железы и почек, общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, оценку состояния сосудов глазного дна окулистом и неврологического статуса неврологом.

Биохимическое исследование крови включало количественное определение показателей, отражающих состояние липидного спектра сыворотки крови: общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Индекс атерогенности высчитывали по формуле Климова Н.А.: $ИА = (ОХ - ЛПВП) / ЛПВП$. В ходе стандартного теста толерантности к глюкозе гликемию оценивали натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы глюкозооксидазным методом на анализаторе «Эко-Твенти». При интерпретации результатов использовались рекомендации ВОЗ (1999). Определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с флуоресцентной меткой с использованием набора ST AIA-PACK IRI. Определение индекса инсулинорезистентности и функциональной активности бета-клеток обследованных больных проводилось по методу НОМА [5]. Степень выраженности инсулинорезистентности определялась по индексу инсулинорезистентности (НОМО IR), рассчитываемому по формуле:

$$\text{НОМО IR} = \frac{\text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)}}{22,5}$$

Об инсулинорезистентности свидетельствовало значение $\text{НОМО IR} > 2,77$.

Состояние функциональной активности бета-клеток ($\text{НОМО-}\beta\text{-cell}$) оценивалось по формуле:

$$\text{НОМО-}\beta\text{-cell} = \frac{20 \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)}}{\text{гликемия натощак (ммоль/л)}} - 3,5$$

О гиперфункции бета-клеток поджелудочной железы говорили при $\text{НОМО-}\beta\text{-cell} > 230,76\%$ [6].

Степень ожирения оценивали по индексу массы тела, который высчитывали по формуле Кетле:

$ИМТ = В / (Р \times Р)$, где В — вес (кг) и Р — рост (см).

Тип ожирения определяли по результатам измерения объема талии (ОТ), при этом на абдоминальный тип указывал ОТ, превышающий 94 см. Все пациенты осматривались эндокринологом.

Определение показателей суточного профиля АД проводили по стандартной методике суточного мониторирования АД (СМАД) в течение 24 ч с помощью портативного монитора «ВР-3400» (РОССИЯ) согласно рекомендациям рабочей группы национальной программы NBREP (США, 1990) [7]. В ходе проведения СМАД оценивались следующие показатели: усредненные значения систолического и диастолического АД, ЧСС за 24 ч, день, ночь; максимальные и минимальные значения АД и ЧСС в течение сут; «нагрузка давлением», вариабельность АД и ЧСС для дневных и ночных часов, степень ночного снижения АД (суточный индекс).

Перед началом проведения СМАД пациентам в ходе первого визита, согласно дизайну обследования, проводилась активная ортостатическая проба с определением вариабельности сердечного ритма (ВСР). Пробу проводили в положении лежа в течение 15 мин (исходное положение) и после подъема без задержки (в ортостазе) в течение 5 мин. ВСР оценивали методом кардиоинтервалографии, который осуществлялся непрерывно от начала и до конца пробы (20 мин), на аппарате «Икар ИН-22С» (ЗАО «Медиком», Россия) с использованием программы «Анализатор вариабельности сердечных ритмов HRW-04» («Медасс», Россия). В ходе анализа результатов учитывалась ЧСС и спектральные показатели волн высокой (HF, $мс^2$), низкой мощности (LF, $мс^2$), VLF ($мс^2$), общей мощности спектра (TP, $мс^2$).

Данные подвергались статистической обработке с помощью программного пакета MS Excel 2003 (Microsoft, США). Определялись средние значения показателей (М), среднеквадратические отклонения от средних величин (SD) и ошибки выборки (m). Оценка достоверности нормально распределенных признаков выполнена с помощью парного критерия Стьюдента. Различия между показателями считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Данные, полученные при сборе анамнеза и анализе антропометрических показателей, представлены в табл. 1.

При проведении внутригруппового анализа выявлено, что 18 (50%) пациентов имели избыточную массу тела, 13 (36%) — ожирение 1 степени, 5 (14%) пациентов — ожирение 2 степени. Абдоминальный тип ожирения наблюдался у 26 (72,2%) пациентов. К

Таблица 1. Клиническая характеристика группы (n=36)

Возраст, лет	28,3±5,8
Длительность АГ, лет	4,1±2,2
Длительность ожирения, лет	6,1±3,2
Отягощенный семейный анамнез по АГ, %	26 (72%)
Отягощенный семейный анамнез по ожирению, %	25 (69%)
ИМТ, кг/м ²	30,8±2,8
ОТ, см	104,8±9,3
Данные представлены в виде М±m, n (%)	

моменту окончания исследования динамики антропометрические показатели выявлены не были.

На протяжении активной ортостатической пробы у всех пациентов наблюдалось снижение общей мощности спектра (TP), прогрессирующее в ходе пробы с $2204,8 \pm 78,4 \text{ мс}^2$ в исходном положении до $1664,3 \pm 63,42 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$) в ортостазе. По сравнению со значениями нормы для данной возрастной группы все остальные показатели ВСР также были снижены. Показатель HF в исходном положении достигал $546,4 \pm 32,3 \text{ мс}^2$, в ортостазе уменьшался до $456,2 \pm 61,2 \text{ мс}^2$ ($p = 0,02$). Вклад волн низкой и очень низкой частоты в общую мощность спектра был повышен LF: $965 \pm 73,5 \text{ мс}^2$; VLF: $814,2 \pm 40,9 \text{ мс}^2$. В ортостазе показатель LF в течение 5 мин увеличивался до $1243 \pm 65,3 \text{ мс}^2$ ($p = 0,048$). Показатель VLF повышался до $1033,8 \pm 51,4 \text{ мс}^2$ ($p = 0,04$). У всех пациентов в исходном положении отмечалась тахикардия, увеличивающаяся в ортостазе с $96,2 \pm 6,2$ уд/мин до $99,5 \pm 8,5$ уд/мин ($p < 0,05$).

После 12-недельной терапии Бисогаммой® в дозе 5 мг/сут все показатели ВСР достоверно изменились. Доля волн высокочастотной мощности в исходном положении увеличилась с $546,4 \pm 32,3 \text{ мс}^2$ до $685,7 \pm 42,5 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$), в ортостазе — с $456,2 \pm 61,2 \text{ мс}^2$ до $586,8 \pm 58,5 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$). Вклад медленных волн уменьшился с $965 \pm 73,5 \text{ мс}^2$ до $850,8 \pm 42,5 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$) в исходном положении и с $1243 \pm 65,3 \text{ мс}^2$ до $988,6 \pm 28,8 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$) в ортостазе. Вклад очень медленных волн имел тенденцию к снижению на фоне терапии бисопрололом с $814,2 \pm 40,9 \text{ мс}^2$ до $778 \pm 22,5 \text{ мс}^2$ ($p = 0,06$) в положении лежа и с $1033,8 \pm 51,4 \text{ мс}^2$ до $950,8 \pm 30,8 \text{ мс}^2$ ($p = 0,057$) — стоя. Общая мощность спектра достоверно выросла: лежа — с $2204,8 \pm 78,4 \text{ мс}^2$ до $2494,8 \pm 68,5 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$); стоя — с $1664,3 \pm 63,4 \text{ мс}^2$ до $2305,5 \pm 48,6 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$). Наглядное уменьшение тонуса СНС подтверждается и объясняется урежением ЧСС. В исходном положении этот показатель изменился с $96,2 \pm 6,2$ уд/мин до $80,2 \pm 4,5$ уд/мин ($p < 0,05$) и с $99,5 \pm 8,5$ уд/мин до $88,6 \pm 6,8$ уд/мин ($p < 0,05$) стоя. Динамика показателей ВСР в исходном положении ортостатической пробы на фоне терапии представлена на рис. 1.

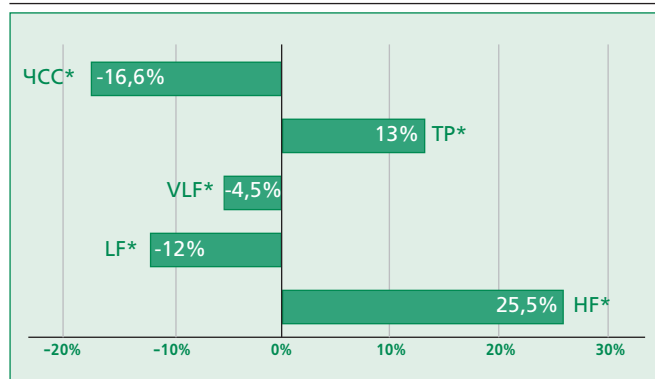


Рисунок 1. Динамика исходных показателей ВСП на фоне терапии (n=36)

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

При анализе значений офисного АД у 31 (86%) пациента была диагностирована АГ 1 степени, у 5 (14%) пациентов АГ 2 степени. Исходно абсолютные величины АД составляли: САД_{сутки} $141,3 \pm 7,6$ мм рт.ст.; САД_{день} $148,7 \pm 7,5$ мм рт.ст., САД_{ночь} $127,9 \pm 4,3$ мм рт.ст., ДАД_{сутки} $85,5 \pm 6,1$ мм рт.ст., ДАД_{день} $91,2 \pm 5,8$ мм рт.ст., ДАД_{ночь} $75,4 \pm 4,8$ мм рт.ст. Показатель нагрузки давлением (индекс времени (ИВ) САД) превышал 50%, свидетельствуя о стойком гипертензионном синдроме.

Анализ циркадных изменений суточного профиля АД показал, что исходно дипперов по САД было 20 (55,6%) пациентов, у остальных 16 (44,4%) пациентов снижение САД было недостаточным. Снижение ДАД нормальным было у 26 (72,3%) пациентов, недостаточным — у 6 (16,7%) пациентов, избыточным — у 4 (11%) пациентов.

До лечения показатели вариабельности САД и ДАД днем и ночью, частота и вариабельность сердечных сокращений были повышены.

На фоне 12 нед терапии Бисогаммой® в дозе 5 мг/сут достоверно уменьшились значения суточного, дневного и ночного САД на $8,9 \pm 1,7$; $10,8 \pm 4,4$; $5,1 \pm 6,1\%$, соответственно. Суточное, дневное, ночное

ДАД достоверно уменьшились на $9,2 \pm 3,9$; $6,3 \pm 3,6$ и $7,6 \pm 2,3\%$, соответственно. Индекс времени САД достоверно уменьшился как в дневные (с $72,6 \pm 3,2$ до $50,3 \pm 4,2$; $\Delta 30,7 \pm 1,6\%$), так и в ночные часы (с $57,7 \pm 6,2$ до $45,6 \pm 5,6$; $\Delta 20,9 \pm 5,3\%$). Индекс времени ДАД достоверно уменьшился в дневные (с $53,8 \pm 3,7$ до $39,9 \pm 4,4$; $\Delta 25,8 \pm 3,6\%$) и ночные часы (с $41,5 \pm 5,7$ до $30,8 \pm 4,3$; $\Delta 28,7 \pm 7,2\%$). Степень ночного снижения АД в среднем осталась достаточной. Количество дипперов по САД увеличилось с 55,6% исходно до 74%, по ДАД — с 72,3% до 88,9%, что свидетельствует о положительном влиянии бисопролола в дозе 5 мг/сут на суточный профиль АД. Вариабельность САД_{день} уменьшилась на $18,2 \pm 4,1\%$, САД_{ночь} — на $15,6 \pm 4,6\%$, ДАД_{день} — на $12,8 \pm 4,8\%$, ДАД_{ночь} — на $5,3 \pm 4,3\%$. Достоверно уменьшилась ЧСС (с $91,3 \pm 5,1$ до $73,1 \pm 6,1$; $\Delta 19,9 \pm 3,4\%$) и её вариабельность (с $15,9 \pm 3,5$ до $11,5 \pm 3,6$; $\Delta 27,6 \pm 2,5\%$) ЧСС. Динамика показателей суточного мониторингирования АД на фоне лечения представлена на рис. 2.

Таким образом, представленные результаты суточного мониторингирования АД показали, что гипотензивный эффект у всех пациентов на фоне 12 нед терапии был достаточным. Целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) достигнут у всех пациентов. Побочных эффектов выявлено не было.

При анализе исходных лабораторных показателей отмечалось достоверное повышение среднего уровня ТГ, уровень холестерина в среднем приближался к оптимальному значению, усредненные показатели ЛПВП были в пределах нормы. Средний уровень ЛПНП в крови можно было оценить как погранично повышенный, при этом ИА имел нормальные средние значения (табл. 2).

На фоне лечения бисопрололом в дозе 5 мг/сут в течение 12 нед достоверных негативных изменений со стороны липидного спектра отмечено не было, уровень атерогенных фракций не вырос.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей на фоне лечения (n=36)

Показатель	Референсные значения	Исходно	Через 12 нед
ТГ, ммоль/л	$< 1,7$	$1,85 \pm 0,4$	$1,78 \pm 0,2$
ХС, ммоль/л	$< 5,2$	$4,96 \pm 0,8$	$4,78 \pm 0,5$
ЛПВП, ммоль/л	$> 1,03$	$1,25 \pm 0,2$	$1,28 \pm 0,1$
ЛПНП, ммоль/л	$< 3,4$	$3,4 \pm 0,8$	$3,28 \pm 0,6$
ИА	0-4	$3,14 \pm 1,2$	$3,05 \pm 0,6$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$< 5,7$	$4,6 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,3$
Через 120 мин	$< 7,8$	$8,76 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,2$
ИРИ натощак, мкМЕ/мл	1,1-17	$11,6 \pm 3,7$	$10,3 \pm 3,1$
НОМО-IR	$< 2,77$	$2,8 \pm 0,8$	$2,72 \pm 0,2$
НОМО- β cell, %	$< 230,7\%$	$285,3 \pm 20,2$	$275,5 \pm 16,5$

Данные представлены в виде $M \pm m$. Для всех показателей $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

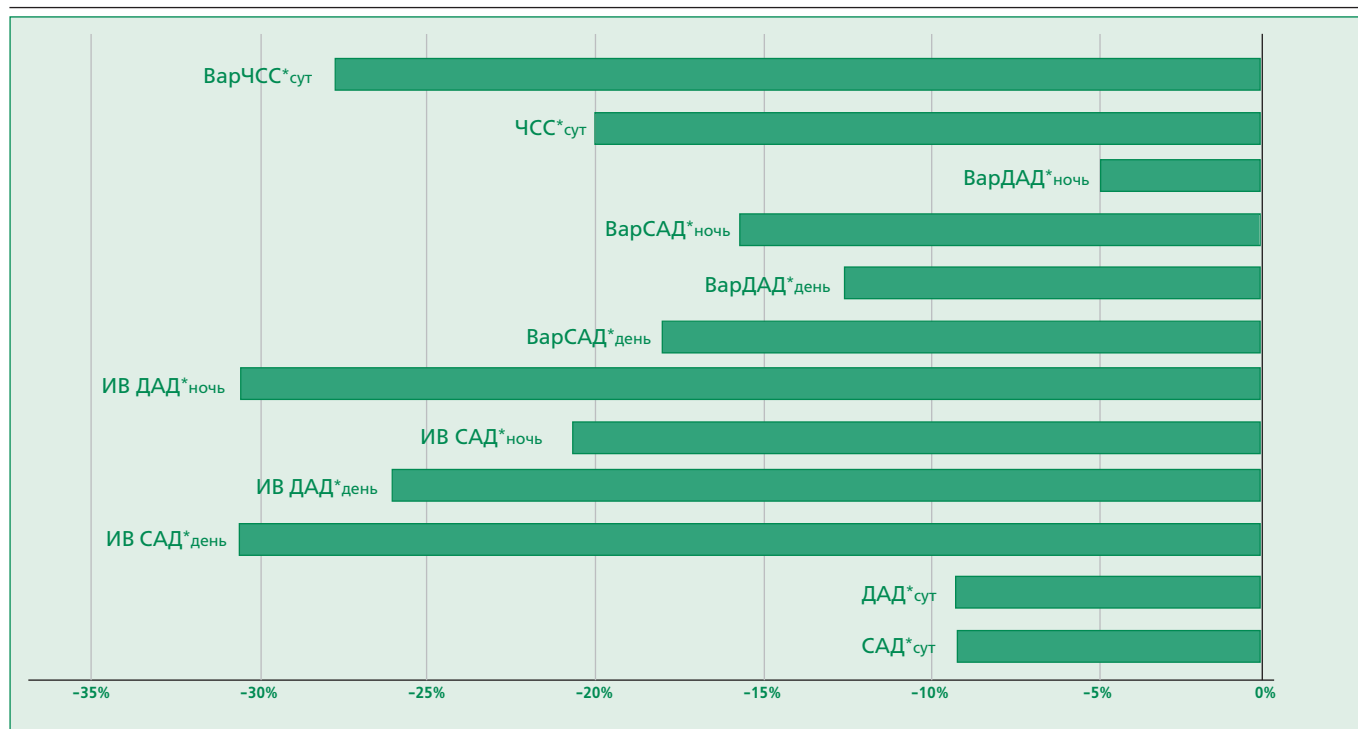


Рисунок 2. Динамика показателей СМАД на фоне лечения (n=36)

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

При проведении теста толерантности к глюкозе до лечения степень утилизации глюкозы через 2 ч после нагрузки у 21 пациента (58,4%) была выше 7,8 ммоль/л и ниже 11,1 ммоль/л, что позволяет говорить о нарушении толерантности к глюкозе [8]. По окончании лечения показатели нагрузочного теста не ухудшились (табл. 2).

Исходно средние значения ИРИ были в пределах нормы. Говорить о формировании инсулинорезистентности можно было на основании того, что у 11 (30,6%) пациентов показатель НОМО-IR превышал норму. Признаки гиперфункции бета-клеток поджелудочной железы отмечались исходно, о чем свидетельствовал высокий индекс НОМО- β -cell. На фоне терапии показатели углеводного обмена достоверно не изменились (табл. 2).

Обсуждение результатов

По результатам спектрального анализа до начала терапии у пациентов отмечалась тахикардия, высокий уровень LF в сочетании с очень низкими показателями HF, что расценивалось как проявление гиперсимпатикотонии. Суммарная мощность во всех диапазонах была снижена. Проведение ВСП на фоне ортостатической пробы выявило вегетативную гиперреактивность симпатической нервной системы в ортостазе на фоне углубления депрессии парасимпатической активности.

Таким образом, назначение бисопролола, который подтвердил свою способность не только уменьшать чрезмерную стимуляцию симпатической нервной системы,

но и восстанавливать вегетативное равновесие, не вызвало сомнений [9].

На фоне терапии бисопрололом активность симпатической нервной системы и доля центральных эрготропных влияний уменьшились на протяжении всей пробы. Увеличилось влияние парасимпатического звена нервной системы на сердечную деятельность и общая мощность спектра исходно и в ортостазе. Уменьшилась исходная тахикардия в положении как лежа, так и стоя. Полученные данные согласуются с результатами работ, проведенных у пациентов обоего пола подросткового и старшего возраста с АГ [10].

До начала лечения средний уровень АД составил $141 \pm 7,6 / 85,5 \pm 6,1$ мм рт.ст. Индекс времени АД указывал на стойкий гипертензионный синдром. Вариабельность АД, средние значения частоты и вариабельности сердечных сокращений также были выше нормы. У 16 пациентов снижение САД ночью было недостаточным. Степень ночного снижения ДАД недостаточной была у 6 пациентов, избыточной — у 4 мужчин. Средний уровень суточного индекса АД до лечения был в пределах нормы.

На фоне применения бисопролола достоверно улучшились показатели СМАД. По степени ночного снижения САД число дипперов выросло с 20 до 26, нон-дипперов — уменьшилось с 16 до 10 чел. По степени ночного снижения ДАД число дипперов выросло до 32 чел, оставшиеся 4 пациента соответствовали профилю нон-диппер, что говорит о положительном влиянии бисопролола в дозе 5 мг/сут на суточный профиль АД. До-

стоверно уменьшились частота и вариабельность сердечных сокращений.

Исходно средний уровень триглицеридов превышал нормальные значения, значения ЛПВП были в пределах нормы, а уровень ЛПНП можно было расценивать как пограничный. При проведении внутригруппового анализа преобладающим типом дислипидемии была так называемая «липидная триада», что, по данным литературы, чаще встречается у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с повышенной массой тела [11]. Уровень холестерина в среднем соответствовал оптимальному значению.

На фоне лечения бисопрололом в дозе 5 мг/сут в течение 12 нед повышение атерогенных фракций липидного профиля не отмечалось, что подтверждает опыт многочисленных исследований этого вопроса [12, 13].

Важно отметить, что на фоне нормальных средних значений гликемии натощак в ходе глюкозотолерантного теста было выявлено нарушение толерантности к глюкозе у 58,4% участников. Это позволяло говорить о развернутой картине метаболического синдрома у них (АГ, ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе).

Несмотря на нормальные средние значения ИРИ до лечения, были основания говорить о гиперфункции бета-клеток поджелудочной железы, так как значения индекса НОМО-β-cell превышали норму. Известно, что у пациентов с метаболическим синдромом гиперинсулинемия развивается компенсаторно, в ответ на по-

вышение резистентности тканей к инсулину. Вероятно, и в настоящей работе гиперинсулинемия была следствием инсулинорезистентности. Лечение пациентов бисопрололом не оказало негативного влияния на углеводный обмен.

Таким образом, на основании полученных результатов можно говорить о метаболической нейтральности бисопролола в дозе 5 мг/сут.

Заключение

В целом ряде работ на рубеже веков [14, 15] была поставлена под сомнение безопасность применения бета-адреноблокаторов при АГ. Несмотря на многочисленные призывы не экстраполировать тезис о нецелесообразности использования БАБ на весь класс [16], врачи продолжают обходить вниманием препараты этой группы.

Результаты проведенного исследования показали, что на фоне терапии Бисогаммой® в дозе 5 мг/сут в течение 12 нед у пациентов были достигнуты целевые значения АД, улучшился суточный профиль АД, уменьшилась активность симпатического и выросла активность парасимпатического звена вегетативной регуляции. Оценка динамики лабораторных показателей позволила говорить о метаболической нейтральности бисопролола в дозе 5 мг/сут у пациентов с целым комплексом факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Литература

1. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8(5):299-306.
2. Julius S., Krause L., Schork N. et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9(1): 77-84.
3. Facchini F., Chen Y., Clinkinbeard C. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 694-9.
4. Vertkin A.L., Arinina E.N., Morgunov L.Yu. et al. Sexual health kardiopatsienta: new insights and real help. *Meditsinskiy sovet* 2007; 1: 36-40. Russian (Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Моргунов Л.Ю. и др. Сексуальное здоровье кардиопациента: новые представления и реальная помощь. Медицинский совет 2007; 1: 36-40).
5. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
6. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Treatment of diabetes and its complications: a tutorial. Moscow: OAO Meditsina; 2005 Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: учебное пособие. М.: ОАО Медицина; 2005.
7. Moiseev V.S., editor. Monitoring of blood pressure: methodological aspects and clinical significance. Moscow; 1999. Russian (Моисеев В.С., редактор. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.; 1999).
8. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
9. Maggioni A.P., Sinagra G., Opasich C. et al. Betablockers in patients with congestive heart failure: guided use in clinical practice Investigators. Treatment of chronic heart failure with beta adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. *Heart* 2003; 89(3): 299-305.
10. Martsevich S.Yu. Beta-blockers. In: Belenkov Yu.N., Oganov R.G., editors. *Cardiology. National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 377-395. Russian (Марцевич С.Ю. Бета-адреноблокаторы. В: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., редакторы. Кардиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 377-395).
11. Dianov O.A., Gnusaev S.F., Ivanov D.A. et al. Violation of the functional state of the cardiovascular system and metabolism in obese children. *Pediatrics* 2007;86(3): 32-34. Russian (Дианов О.А., Гнусаев С.Ф., Иванов Д.А. и др. Нарушение функционального состояния сердечно-сосудистой системы и метаболизма у детей с ожирением. Педиатрия 2007;86(3): 32-34).
12. Ostroumova O.D. Possible applications of highly selective b-blockers in patients with concomitant diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2004; 12: 721-725. Russian (Остроумова О.Д. Возможности применения высокоселективных b-блокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями. Русский медицинский журнал 2004; 12: 721-725).
13. Mikhaylova I.E. Bisoprolol: pharmacological properties and clinical application. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2004;4:225-231. Russian (Михайлова И.Е. Бисопролол: фармакологические свойства и клиническое применение. Русский медицинский журнал 2004;4:225-231).
14. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-1689.
15. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta-blockers first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-1552.
16. Khan N.A., McAlister F.A., Rabkin S.W. et al. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part II - Therapy. *Can J Cardiol* 2006;22(7):583-93.

Поступила 28.03.2011

Принята в печать 08.04.2011