АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Прихода И.В., Нечаева О.В., Нечаев Н.А.
Луганский национальный университет имени
Тараса Шевченко

Аннотация. Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения бисопролола в лечении артериальной гипертензии у пациентов среднего и пожилого возраста. Обследовано 50 пациентов с артериальной гипертензией. Установлено, что под влиянием бисопролола в течение 4 недель в суточной дозе 5 – 10 мг существенно снижается среднесуточное, среднедневное и средненочное артериальное давление (АД), нагрузка давлением и индекс времени. Терапия бисопрололом способствует нормализации вариабельности и суточного ритма АД. Полученные данные подтверждают эффективность и безопасность применения препарата у этой категории больных.

Ключевые слова: эффективность, безопасность, бисопролол, артериальная гипертензия.

Анотация. Прихода І.В., Нечаєва О.В., Нечаєв М.А. Антигіпертензивна та кардіопротекторна ефективність бисопрололу у хворих на артеріальну гіпертензію середнього та похилого віку. Метою дослідження була оцінка ефективності та безпеки використання бисопрололу в лікуванні артеріальної гіпертензії у пацієнтів середнього та похило-

го віку. Обстежено 50 пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Встановлено, що під впливом бисопрололу протягом 4 тижнів у добовій дозі 5 – 10 мг суттєво знижується середньодобовий, середньоденний та середньночний артеріальний тиск (АТ), навантаження тиском та індекс часу. Терапія бисопрололом сприяє нормалізації варіабельності та добового ритму АТ. Отримані дані підтверджують ефективність та безпечність використання препарату у цієї категорії хворих.

Ключові слова: ефективність, безпечність, бисопролол, артеріальна гіпертензія.

Annotation. Prikhoda I.V., Nechaeva O.V., Nechaev N.A. Antihypertensive and cardioprotective efficacy of bisoprolol in middle-aged and elderly patients with arterial hypertension. The aim of the study was to clinical efficacy and security of the application in bisoprolol on treatment in middle-aged and elderly patients with arterial hypertension. There were examined 50 patients with arterial hypertension. Thirty one patients with arterial hypertension were treated with bisoprolol 5 – 10 mg daily. All examinations were carried out before and 4 weeks after bisoprolol therapy. According to our results, bisoprolol significantly reduced blood pressure (BP), the pressure load and hypertension time index during 24 hours, day and night time. Bisoprolol can also normalized BP variability and diurnal BP rhythm in addition to significant antihypertensive action. The efficacy and security of clinical application were determined.

Key words: efficiency, security, bisoprolol, arterial hypertension.

Введение.

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний человека. Согласно данным ВОЗ АГ регистрируют у 15 – 30% взрослого населения [5, 9]. Этот показатель в разных странах значительно различается и колеблется от 6% – в странах Африки до 35% – в Скандинавских странах. Такие расхождения связаны как с общим уровнем здравоохранения, так и с возрастными, этническими, климатическими особенностями стран, а также уровнем индустриализации и урбанизации. Согласно данным официальной статистики, в Украине около 18,8% взрослого населения страдает АГ [3]. Однако существуют определенные расхождения между данными официальной статистики и результатами эпидемиологических исследований, которые свидетельствуют, что в Украине значительное количество больных с повышенным артериальным давлением (АД) не выявляют. Так, в исследованиях, проведенных в Национальном научном центре кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско АМН Украины (Киев) и Институте терапии имени акад. Л.Т. Малой АМН Украины (Харьков), выявлено, что почти у 40 – 45% взрослого населения АД повышено – более 140/90 мм рт. ст. Такое же количество больных АГ регистрируют в развитых странах Западной Европы и Северной Америки. Таким образом, реальное количество больных АГ в Украине составляет 13 – 15 млн. человек [2, 3, 5].

Риск, связанный с АГ, реализуется через развитие ее сердечно-сосудистых осложнений. По результатам Фремингемского исследования, повышенное АД ассоциируется с повышением риска в 5 – 30 раз у пациентов разного возраста и пола. В целом у больных АГ в сравнении с лицами, имеющими нормальное АД, в 7 раз выше частота возникновения инсульта, в 6 раз – сердечной недостаточности, в 4 раза – ишемической болезни сердца, в 2 раза – поражения периферических артерий. Риск смерти от гипертензивного поражения почек (первично смор-

щенные почки) относительно невысок, но в десятки раз повышается у больных с тяжелой АГ [3].

Принципиальных различий в диагностике, принципах и тактике антигипертензивной терапии у гериатрического контингента и пациентов среднего возраста нет. При стратификации риска следует учитывать то, что сам по себе возраст, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, метаболических и гормональных нарушений определяют перевес среди гериатрического контингента больных с высоким риском осложнений [3, 5, 8].

Выбор препарата для лечения конкретного больного остается за врачом и зависит от таких факторов, как возраст, этническая характеристика, наличие осложнений и / или сопутствующей патологии. Результатами многоцентровых исследований доказано положительное влияние разных режимов лечения препаратами первой линии на смертность и частоту сердечно-сосудистых осложнений при этих клинических ситуациях.

Выбор препаратов для лечения пациентов с АГ также осуществляется с учетом экономического статуса и предыдущего опыта использования антигипертензивных средств согласно стандартным принципам антигипертензивной терапии. При выборе методов терапии у больных АГ следует учитывать все аспекты фармакологического действия используемых препаратов [1, 6, 7, 8, 10].

В новых рекомендациях ВОЗ и МОГ (Международного общества гипертензии) отдается предпочтение использованию препаратов длительного действия для обеспечения стойкого антигипертензивного эффекта на протяжении 24 часов и более при однократном приеме. Преимуществом такого режима терапии является более гладкий и стойкий контроль АД на протяжении суток. Кроме этого, пациент может чувствовать себя в безопасности во время так называемого «утреннего повышения» АД, а также в случае пропуска точного времени приема очередной дозы препарата. Все это обеспечивает лучшую защиту от развития сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней [5, 9]. Всем этим требованиям отвечает высококардиоселективный пролонгированный бета-адреноблокатор бисопролол [4].

Работа выполнена по плану НИР Луганского национального университета имени Тараса Шевченко.

Цель, задачи работы, материал и методы.

Целью данного исследования явилась оценка антигипертензивной и кардиопротекторной эффективности и безопасности БАБ бисопролола у больных АГ среднего и пожилого возраста.

Материалы и методы исследования.

Обследовано 50 больных АГ: 30 (60%) мужчин и 20 (40%) женщин в возрасте от 40 до 75 лет. Все больные были условно разделены на две равные по количеству пациентов клинические группы. В первую клиническую группу вошли 25 больных АГ в возрасте от 40 до 59 лет (средний возраст $50,8 \pm 1,7$ лет), другую клиническую группу составили

25 больных АГ в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст $67,7 \pm 2,6$ лет).

Диагноз АГ устанавливали согласно критериям ВОЗ [9] и последних Рекомендаций Европейских обществ гипертензии и кардиологии [5]. В комплекс обследования входили: измерение АД стандартным методом Короткова, амбулаторное суточное мониторирование АД при помощи аппарата АВРМ-02 (Венгрия), электрокардиография с помощью аппарата НЕК-6 (Германия), эхокардиоскопия с помощью аппарата SIEMENS (Германия). Всем больным исследовали состояние глазного дна и проводили общеклинические исследования.

Критериями исключения из исследования были уровень систолического АД (САД) > 220 мм рт.ст. и / или диастолического АД (ДАД) > 120 мм рт. ст., инфаркт миокарда и инсульт любой этиологии менее, чем за 6 мес. до начала исследования, сердечная недостаточность IIБ – III стадии, функциональный класс III – IV по NYHA, печеночная и почечная недостаточность любой этиологии, некоронарогенные болезни сердца, онкологические заболевания, болезни системы крови, диффузные заболевания соединительной ткани, острые и хронические воспалительные заболевания любой этиологии, декомпенсированный сахарный диабет, туберкулез, неврологические, эндокринологические и психические заболевания.

Пациенты обеих клинических групп получали бисопролол в суточной дозе 5 мг однократно. При недостаточной эффективности терапии (уровень САД ≥ 140 мм рт. ст., ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) через 10 сут дозу препарата увеличивали до 10 мг в сутки. Препарат назначали в виде монотерапии открытым способом, без назначения плацебо. Общая продолжительность исследования составила 4 нед. Все исследования проводили дважды: до лечения и через 4 нед.

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакетов программ «Microsoft Excel» и «Statistica» с использованием t-критерия Стьюдента. Различия показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Через 4 недели после начала лечения в обеих группах пациентами отмечено существенное улучшение самочувствия: уменьшение головных болей и головокружений, прекратились гипертензивные кризы, увеличилась толерантность к физической нагрузке. Через 4 недели после начала лечения целевой уровень САД (< 140 мм рт. ст.) и ДАД (< 90 мм рт. ст.) достигнут у 17 (68%) и 16 (64%) пациентов 1-й и 2-й клинических групп соответственно. Существенно улучшились показатели суточного профиля АД (таблица 1).

Улучшение показателей суточного мониторирования АД выражалось в снижении уровня САД_c на 17,8% и 17,6% ($p < 0,05$), а также в снижении уровня ДАД_c на 11,8% и 11,5% ($p < 0,05$) у больных 1-й и 2-й клинических групп соответственно.

Динамика параметров суточного профиля АД у больных АГ среднего и пожилого возраста при лечении бисопрололом

Показатель	Величина показателя (М ± m)			
	1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 25)	
	До лечения	Через 4 нед	До лечения	Через 4 нед
САД _с , мм рт. ст.	162,52±4,12	130,57±3,89*	163,12±4,33	131,45±3,07*
САД _д , мм рт. ст.	165,44±5,13	136,67±3,14*	165,87±6,35	137,22±3,46*
САД _н , мм рт. ст.	153,15±4,45	126,13±3,09*	153,76±4,65	126,54±3,32*
ДАД _с , мм рт. ст.	93,88±3,87	80,67±2,98*	94,56±3,23	81,75±2,12*
ДАД _д , мм рт. ст.	100,13±3,67	87,23±2,55*	102,34±3,46	88,01±2,23*
ДАД _н , мм рт. ст.	86,44±3,67	72,56±2,76*	87,83±3,48	71,63±2,67*
STD САД _д , мм рт. ст.	19,23±1,63	14,23±1,76*	19,87±2,56	15,02±1,43*
STD САД _н , мм рт. ст.	16,24±1,12	11,34±1,23*	16,22±1,45	12,44±1,66*
STD ДАД _д , мм рт. ст.	15,34±1,65	10,78±1,67*	15,34±1,33	11,45±1,78*
STD ДАД _н , мм рт. ст.	13,44±1,49	9,99±0,96*	13,87±1,07	9,56±0,77*
ИВ САД _д , %	67,56±6,45	36,66±5,11*	69,77±6,57	38,67±5,45*
ИВ САД _н , %	78,23±5,34	42,78±5,14*	79,77±5,45	43,43±5,66*
ИВ ДАД _д , %	56,45±2,77	35,12±2,66*	55,78±2,78	36,23±2,44*
ИВ ДАД _н , %	52,78±2,89	33,76±2,55*	55,34±2,34	35,77±2,78*
СИ САД, %	9,88±1,64	16,88±2,99*	9,45±1,56	16,33±2,44*
СИ ДАД, %	9,12±0,27	15,77±2,56*	15,12±2,56	15,08±2,23*
ЧСС _с в 1 мин	81,38±3,78	65,94±3,56*	80,78±3,12	66,77±3,56*
ЧСС _д в 1 мин	85,32±4,76	70,44±4,78*	85,87±4,66	69,34±4,11*
ЧСС _н в 1 мин	76,76±3,44	60,99±3,43*	75,45±3,77	60,66±3,66*

Примечание: * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения в обеих клинических группах ($p < 0,05$), САД_с – среднесуточное САД, САД_д – дневное САД, САД_н – ночное САД, ДАД_с – среднесуточное ДАД, ДАД_д – дневное ДАД, ДАД_н – ночное ДАД, STD – вариабельность АД, ИВ – индекс времени АД, СИ – суточный индекс АД, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Наряду с этим наблюдалось снижение вариабельности САД_д на 26,8% и 26,5% ($p < 0,05$), а также вариабельности САД_н на 30,8% и 30,5% ($p < 0,05$) у больных 1-й и 2-й клинических групп соответственно. Вариабельность ДАД_д также снизилась на 24,5% и 24,2%, а вариабельность ДАД_н на 28,5% и 28,1% ($p < 0,05$) у больных 1-й и 2-й клинических групп соответственно. Положительное влияние на вариабельность АД приобретает особую важность и ценность в свете многочисленных проспективных эпидемиологических исследований последних лет, убедительно доказавших, что повышенная вариабельность АД, особенно в ночное и раннее утреннее время, является негативным прогностическим признаком – предиктором развития острых сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, острая гипертензивная энцефалопатия, эклампсия, нарушение сердечного ритма и т. д.) [6, 7]. Изучено влияние монотерапии бисопрололом на индекс времени (ИВ) – показатель «нагрузки миокарда давлением». Отмечено уменьшение ИВ САД_д на 40,5% и 40,1% ($p < 0,05$), а также ИВ САД_н на 40,9% и 40,5% ($p < 0,05$) у больных 1-й и 2-й клинических групп соответственно. ИВ ДАД_д уменьшился на 38,5% и 37,9%, а ИВ ДАД_н – на 37,6% и 37,1% ($p < 0,05$) у больных

1-й и 2-й клинических групп соответственно. Позитивным результатом антигипертензивной монотерапии бисопрололом является выявленная способность препарата улучшать суточный профиль АД: СИ САД увеличился на 37,1% и 37,9% ($p < 0,05$), а СИ ДАД – на 36,5% и 36% ($p < 0,05$) у больных 1-й и 2-й клинических групп соответственно. Полученные результаты важны с прогностической точки зрения, так как во многих исследованиях было установлено, что отсутствие нормального снижения АД в ночное время (суточный профиль «non-dipper») и/или ночная гипертензия (суточный профиль «night-reaker») сопровождаются более частым поражением органов-мишеней и в 2,56 раз высшим риском сердечно-сосудистой смерти [6, 7].

Наряду с выраженным антигипертензивным эффектом отмечен кардиопротекторный эффект монотерапии бисопрололом, выражающийся в улучшении параметров структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики (таблица 2).

К концу 4 нед отмечено достоверное увеличение Vg на 14,3% и 14,6% ($p < 0,05$), а также достоверное уменьшение ОПСС на 13% и 12,8% ($p < 0,05$) у пациентов 1-й и 2-й клинических групп соответственно. Также отмечено достоверное

Таблица 2.

Динамика параметров структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики у больных АГ среднего и пожилого возраста при лечении бисопрололом

Показатель	Величина показателя (M ± m)			
	1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 25)	
	До лечения	Через 4 нед	До лечения	Через 4 нед
КСО, мл	155,2±4,2	149,5±4,1	156,1±4,6	150,2±4,4
КДО, мл	63,3±3,2	60,6±3,4	63,8±3,4	61,1±3,5
ФВ, %	59,4±2,5	61,2±2,4	58,5±2,7	60,3±2,4
ЛП, см	3,71±0,22	3,64±0,35	3,79±0,36	3,65±0,48
Vr, м/с	0,036±0,001	0,042±0,001*	0,035±0,001	0,041±0,001*
ТМЖП, см	1,07±0,06	0,93±0,05*	1,11±0,07	0,95±0,05*
ТЗС, см	0,98±0,03	0,91±0,02*	0,99±0,02	0,92±0,03*
ММЛЖ, г	165,2±5,4	145,1±4,2*	169,2±6,3	148,2±5,4*
УО, мл	91,3±3,7	94,4±3,6	90,4±3,8	93,5±3,7
ОПСС, кПа·с·л ⁻¹	193,4±8,5	168,5±6,6*	195,5±8,6	170,2±6,7*

Примечание: * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения в обеих клинических группах ($p < 0,05$), КСО – конечно-систолический объем ЛЖ, КДО – конечно-диастолический объем ЛЖ, ФВ – фракция выброса ЛЖ, Vr – скорость расслабления задней стенки ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, УО – ударный объем крови, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление.

уменьшение ММЛЖ на 12,1% и 12,4% ($p < 0,05$). Обратное развитие гипертрофии ЛЖ было обусловлено как уменьшением ТМЖП на 13% и 14,4% ($p < 0,05$), так и уменьшением ТЗС ЛЖ на 7,1% и 7% ($p < 0,05$) у пациентов 1-й и 2-й клинических групп соответственно. Отмеченное выше достоверное увеличение Vr, а также положительная тенденция к уменьшению размеров ЛП косвенно свидетельствует о снижении конечно-диастолического давления в полости ЛЖ. Таким образом, при лечении бисопрололом на фоне обратного развития гипертрофии ЛЖ улучшалась его диастолическая функция. Другие показатели (КСО, КДО, ФВ, УО) также имели положительную тенденцию к нормализации, не достигшую критерия достоверности из-за короткого периода наблюдения.

При анализе переносимости и безопасности бисопролола отмечена хорошая переносимость и высокая безопасность препарата. Ни у одного больного не наблюдалось существенных побочных эффектов, способствовавших уменьшению суточной дозы или отмене препарата. Бисопролол оказался метаболически нейтральным препаратом в отношении липидного, углеводного и пуринового обмена.

Выводы.

У больных АГ среднего и пожилого возраста антигипертензивная монотерапия бисопрололом в суточной дозе 5 – 10 мг приводит к значительному улучшению клинического состояния и нормализации суточного профиля АД с достижением целевого уровня АД у 68% и 64% пациентов соответственно.

У больных АГ среднего и пожилого возраста антигипертензивная монотерапия бисопрололом оказывает кардиопротекторный эффект, способствует регрессии гипертрофии ЛЖ с улучшением его диастолической функции.

Антигипертензивная монотерапия бисопрололом хорошо переносится больными, безопасна,

метаболически нейтральна и не сопровождается существенными побочными эффектами.

Бисопролол может быть использован в качестве базового антигипертензивного препарата первого ряда у больных АГ среднего и пожилого возраста.

Дальнейшие исследования планируется посвятить изучению других вопросов применения бисопролола у больных артериальной гипертензией среднего и пожилого возраста.

Список литературы.

1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії, третє видання. – К.: 2004. – 83 с.
2. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертензивная болезнь. Вторичные гипертензии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Либідь, 2002. – 504с.
3. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія: Посібник для лікарів. – К.: Моріон, 2001. – 95 с.
4. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія: Посібник для лікарів. – К.: Моріон, 2002. – 204 с.
5. Guidelines Committee – 2003. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol.21. – P.1011-1053.
6. Hansson L., Zanchetti A., Garruthers S.G. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P.1755-1763.
7. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in Swedish Trial of Old Patients with Hypertension – 2 study // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P.1751-1756.
8. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evolution and treatment of high blood pressure // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157 (21). – P.2413-2446.
9. 1999 World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension Guidelines Subc. // J. Hypertension. – 1999. – Committee Vol. 17 (2). – P.151-153.
10. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. – New Jersey: Humana Press, 2001. – 308p.

Поступила в редакцию 23.03.2009г.
prikhoda_iv@mail.ru