

## Изменения показателей периферической гемодинамики и микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией под влиянием монотерапии бисопрололом

М.В. Ложакова

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава. Нижний Новгород, Россия

## Peripheral hemodynamics and microcirculation dynamics in arterial hypertension patients receiving bisoprolol monotherapy

M.V. Lozhakova

Nizhniy Novgorod State Medical Academy. Nizhniy Novgorod, Russia

---

**Цель.** Изучить влияние на параметры периферической гемодинамики и микроциркуляторного русла (МЦР) 8-недельной терапии бисопрололом.

**Материал и методы.** Обследованы 34 пациента с артериальной гипертензией (АГ) II степени; 18 мужчин, 16 женщин; медиана возраста 47 лет. Всем пациентам до начала исследования и через 8 недель приема бисопролола (10 мг/сут. однократно) проводили суточное мониторирование артериального давления (СМ АД), определяли показатели периферической гемодинамики и МЦР.

**Результаты.** На фоне 8-недельной терапии бисопрололом у 74% пациентов достигнуты целевые значения АД. В 76% случаев отмечалась нормализация суточного профиля АД. Выявлено положительное влияние биопролола на параметры периферического кровообращения и МЦР. Зарегистрировано достоверное снижение общего периферического сосудистого сопротивления и скорости распространения пульсовой волны у 95% пациентов, у 54% – нормализация указанных показателей. В 67% случаев отмечена нормализация параметров МЦР, в 94% – тенденция к их улучшению.

**Заключение.** В ходе исследования подтверждена высокая антигипертензивная эффективность бисопролола, положительное влияние на параметры периферической гемодинамики и МЦР.

**Ключевые слова:** бисопролол, суточное мониторирование артериального давления, показатели периферической гемодинамики, микроциркуляция.

**Aim.** To study eight-week bisoprolol therapy effects on peripheral hemodynamics and microcirculation (MC) parameters.

**Material and methods.** The study included 34 patients with stage II arterial hypertension (AH): 18 men, 16 women; median age 47 years. At baseline and after 8 weeks of bisoprolol therapy (10 mg once a day), all participants underwent 24-hour blood pressure monitoring (BPM), peripheral hemodynamics and MC assessment.

**Results.** Eight-week bisoprolol therapy (10 mg/d) was associated with target BP level achievement in 74% of the patients. In 76%, circadian BP profile had been normalized. Bisoprolol treatment also improved peripheral hemodynamics and MC parameters. Significant reduction in total peripheral vascular resistance and pulse wave velocity was observed in 95%, normalization of these parameters – in 54%. MC parameters normalized in 67% and improved in 94%.

**Conclusion.** Bisoprolol demonstrated high antihypertensive activity and beneficial effects on peripheral hemodynamics and MC parameters.

**Key words:** Bisoprolol, 24-hour blood pressure monitoring, peripheral hemodynamics parameters, microcirculation.

---

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено большой распространенностью и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при АГ [1]. В России из-за болезней системы кровообращения ежегодно умирают ~ 1,3 млн. человек (56% всех случаев смерти). Именно поэтому в отечественных рекомендациях по диагностике и лечению АГ основной целью ее лечения провозглашено максимально возможное снижение риска ССО и увеличение продолжительности жизни пациентов. Достижение этой цели предусматривает решение нескольких задач, главными среди которых являются: снижение артериального давления (АД) до целевого уровня, коррекция модифицируемых факторов риска, защита органов-мишеней и лечение сопутствующих заболеваний. В соответствии с этими рекомендациями одним из классов антигипертензивных препаратов (АГП) являются  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), антигипертензивный эффект которых, по данным многочисленных исследований, не уступает антагонистам кальция, диуретикам, ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента и антагонистам рецепторов ангиотензина II [1,2].

Выполненные в последние годы мета-анализы, обобщившие вклад различных АГП на исходы АГ, по-разному оценили роль  $\beta$ -АБ в лечении АГ. Если в одних отсутствовали существенные различия во влиянии на «конечные точки» между  $\beta$ -АБ и другими группами АГП, то в других было продемонстрировано, что  $\beta$ -АБ уступают другим группам препаратов по снижению риска осложнений АГ.

Основные претензии к  $\beta$ -АБ как препаратам первой линии в лечении неосложненной АГ сводятся к следующему: неблагоприятные метаболические последствия при длительном применении, отрицательное влияние на периферическое кровообращение и сомнения в существовании церебропротективной активности (профилактика мозгового инсульта). Учитывая эти данные, некоторые исследователи считают, что  $\beta$ -АБ не должны оставаться в ряду АГП первой линии [3-5].

Следует, однако, заметить, что большинство исследований, где  $\beta$ -АБ проиграли препаратам других групп, относятся к водорастворимому  $\beta$ -АБ короткого действия атенололу, тогда как в ряде работ продемонстрировано, что высокоселективные  $\beta$ -АБ (бисопролол, небиволол, целипролол) не оказывают негативного воздействия на углеводный и липидный обмен и периферическое кровообращение [1,6,7].

В этой связи представляет интерес собственное исследование влияния высоко кардиоселективного  $\beta$ -АБ бисопролола (Конкор®, НИКОМЕД, Норвегия) на центральную и периферическую гемодинамику у пациентов с эссенциальной АГ (ЭАГ).

Целью исследования было изучение влияния на показатели периферической гемодинамики и микроциркуляторного русла (МЦР) 8-недельной терапии бисопрололом.

## Материал и методы

В исследование включены результаты лечения 34 пациентов с АГ II степени (ст.): 18 мужчин, 16 женщин, в возрасте 24-68 лет (медиана возраста 47). У 28 больных установлен I ст. АГ, у 6 — II ст. Продолжительность АГ 4-20 лет (медиана 6,5). Ни один пациент до исследования не получал регулярной антигипертензивной терапии (АГТ). Всем пациентам проводилось обследование с целью исключения симптоматических АГ. Критериями исключения являлось наличие у больных ассоциированных клинических состояний, симптоматической АГ, хронической обструктивной болезни легких, облитерирующих поражений магистральных сосудов, нарушений ритма сердца высоких градаций, обострения любой соматической патологии в момент исследования.

Всем больным до начала исследования и через 8 недель приема бисопролола проводили суточное мониторирование (СМ) АД, исследовали периферическую гемодинамику, МЦР.

СМ АД выполняли на мониторе «A&D-TM2124» (фирма «A&D», Япония), который измеряет АД комбинированно (аускультативным и осциллометрическим методом). Регистрацию АД начинали в 9 ч утра, интервалы между измерениями составляли 15 мин в дневное время суток и 30 мин в ночные часы. Длительность мониторирования не менее 25 ч. По данным СМ АД анализировали усредненные показатели систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего гемодинамического давления (СрАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), суточный индекс (СИ) АД. Периоды сна и бодрствования определялись по дневнику самонаблюдения пациента. Проводилась оценка успешности СМ АД по наличию не менее двух валидных измерений АД в течение каждого часа. В случае несоответствия данным критериям СМ повторяли. За верхнюю границу нормы принята величина АД 140/90 мм рт.ст. днем и 120/80 мм рт.ст. в ночные часы.

Периферическую гемодинамику изучали методом объемной компрессионной осциллометрии с помощью аппарата АПКО-8-РИЦ (Россия). При обработке данных использовали пакет компьютерных программ КАП ЦГосм-«Глобус» (Россия). Анализировали такие показатели, как СрАД, общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), скорость распространения пульсовой волны (СПВ). Выполняли 3 измерения с интервалом в 5 мин с последующим расчетом средних величин изучаемых показателей.

Состояние МЦ исследовали методом лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Россия) в области задней (наружной) поверхности левого предплечья в точке, отстоящей выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей на 4 см по срединной линии (зона Захарьина-Геда сердца). Исследование проводилось в дневные часы через 2 ч после приема пищи с предварительной адаптацией к температуре в помещении 20-22°C при положении пациента сидя, левое предплечье расположено на столе, на уровне сердца. Производили запись параметров МЦ в состоянии покоя в течение 3 мин, затем выполняли окклюзионную пробу. Исходную ЛДФ-грамму обрабатывали на

Таблица 1

Показатели СМ АД до и на фоне 8-недельной терапии бисопрололом (M±Sd)

Показатель	исходно	через 8 недель терапии	Δ, %
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	144,78±9,84	122,84±10,71**	15,15
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	89,41±8,73	76,21±8,29**	14,76
СрАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	107,87±7,58	91,75±6,24**	15,08
ЧСС <sub>24</sub> , уд/мин	86,10±7,04	69,13±4,56**	19,71

Примечание: \*\* – p<0,01; Δ – изменение показателя в %; 24 – сутки.

Таблица 2

Показатели гемодинамики до и на фоне 8-недельной терапии бисопрололом (M±Sd)

Показатель	исходно	через 8 недель терапии	Δ, %
ОПСС, дин • с • см <sup>-5</sup>	1860,41±261,17	1478,60±167,82**	20,5
ПАД, мм рт.ст.	49,67±11,03	35,63±6,97**	28,2
СПВ, см/с	923,96±194,43	826,15±138,94**	10,5

Примечание: \*\* – p<0,01; ПАД – пульсовое АД; Δ – изменение показателя в %.

Таблица 3

Параметры МЦ до и на фоне терапии бисопрололом по данным ЛДФ (M±Sd)

Показатель	исходно	через 8 недель терапии	Δ, %
ПМ, пе	3,86±1,38	4,95±2,03**	28,24
A LF, пе	0,48±0,03	0,67±0,05**	39,58
A CF, пе	0,50±0,06	0,46±0,07	8,00
ПМmax ок, пе	8,32±3,01	11,69±3,54**	40,50
РО, пе	1,06±0,32	1,58±1,21**	48,05
РКК, %	206,65±39,12	264,68±38,26**	28,17

Примечание: \*\* – p<0,01; Δ – изменение показателя в %.

компьютере, вычисляя средний показатель МЦ (ПМ), коэффициент вариабельности ПМ (Kv), амплитуды колебаний в отдельных частотных диапазонах. Оклюзионная проба проводилась с помощью датчика на конечности: регистрировали исходный ПМ, после чего накачивали воздух в предварительно наложенную на плечо манжету сфигмоманометра. Сила сдавления составляла не менее 250 мм рт.ст., продолжительность окклюзии – 3 мин. После чего регистрировалось изменение ПМ в течение 6 мин. По результатам окклюзионной пробы учитывались значения «биологического нуля» (ПМmin), максимального показателя реактивной гиперемии (ПМmax), состояние исходного кровенаполнения МЦР или резерв оттока (РО), резерв капиллярного кровотока (РКК). Одновременно определяли гемодинамический тип МЦ (ГТМ) [8].

За 3 дня до первого этапа исследования больным отменяли ранее назначенные препараты. В случае резкого повышения АД или угрозы возникновения гипертонического криза назначались препараты короткого действия (капотен или нифедипин сублингвально). В дальнейшем пациентам назначался бисопролол с титрацией дозы от 5 до 10 мг утром, однократно. Все пациенты к концу второй недели исследования принимали бисопролол в дозе 10 мг однократно, утром. В дальнейшем доза препарата не изменялась.

Полученные данные были занесены в электронную базу данных Microsoft Excel 2003; обработка их осуществлялась с помощью статистической программы STATGRAPHICS Plus 5.1. Полученные результаты представлены в виде средней величины и ее стандартного отклонения (M±Sd). Достоверность различий двух сравниваемых величин определялась по критерию Вилкоксона. Различия считались достоверными при p<0,05.

## Результаты

На фоне 8-недельной терапии бисопрололом выявлено достоверное снижение за сутки САД, ДАД, СрАД, ЧСС (таблица 1).

Исходно 4 пациента относились к группе “dippers”, 21 – “non-dippers”, 7 – “night peakers”, 2 – “over-dippers”. На фоне лечения у 26 пациентов произошла нормализация суточного профиля (СП) АД (“dippers”), у 8 – сохранялся сниженный показатель СИ (“non-dippers”). Ни у кого из пациентов не было зарегистрировано повышенного и реверсивного типа ночного снижения АД.

На фоне лечения бисопрололом улучшились показатели периферической гемодинамики: отмечено снижение ОПСС на 20,5%, СПВ на 10,5% (p<0,01) (таблица 2).

При обработке данных ЛДФ получены следующие результаты: исходно только у 12% (n=4) выявлен нормоциркуляторный ГТМ, в 53% (n=18) регистрировали гиперемический ГТМ, в 23% (n=8) – спастический, в 12% (n=4) – застойно-статический ГТМ. Высокий процент гиперемического ГТМ, возможно, связан с достаточно молодым возрастом пациентов и небольшим стажем АГ. Через 8 недель терапии бисопрололом у 23 (67%) пациентов зарегистрирован нормоциркуляторный ГТМ, у 7 (21%) – гиперемический, у 2 (6%) – спастический, у 2 (6%) – застойно-статический ГТМ; достоверно увеличились ПМ, амплитуда вазомо-

торных колебаний. При выполнении окклюзионной пробы выявлено повышение ПМ<sub>max</sub>, РО, РКК (таблица 3).

На терапию бисопрололом отреагировали 31 пациент (92%); отмечено снижение АД на 10-15%; у 25 (74%) – достигнуты целевые значения АД; у 3 (8%) зарегистрировано снижение АД на монотерапии бисопрололом < 10%. У этих пациентов исходно определен застойно-стазический ГТМ, повышение СПВ.

### Обсуждение

Механизм антигипертензивного действия бисопролола, как и других β-АБ, связан с уменьшением сердечного выброса (СВ), снижением ЧСС и отрицательным инотропным эффектом [9].

Результаты данного исследования подтверждают высокую антигипертензивную эффективность бисопролола: в 92% случаев было зарегистрировано снижение САД и ДАД, СрАД, ПАД, ЧСС, в 74% случаев достигнуты целевые значения АД. У 76% пациентов нормализовался СП АД. Высокий процент достижения целевого уровня АД при монотерапии бисопрололом связан, по-видимому, с наличием у большего числа пациентов (82%) АГ I ст. и отсутствием регулярной длительной АГТ терапии до начала данного исследования в 100% случаев. В ходе исследования не зарегистрировано клинически значимых нарушений гемодинамики, что, по-видимому, связано с незначительным, по сравнению с другими β-АБ, негативным инотропным действием бисопролола.

В ходе исследования выявлено положительное влияние терапии бисопрололом на показатели периферического кровообращения и МЦ. По данным АПКО зарегистрированы достоверное снижение ОПСС, СПВ у 95% пациентов, у 54% – нормализация указанных показателей. При ЛДФ в 67% случа-

ев отмечена нормализация параметров МЦ, в 94% – тенденция к их улучшению: увеличение исходно сниженного ПМ, амплитуды вазомоторных колебаний, улучшение реакции микрососудов при функциональных пробах на реактивную гиперемию. Полученные данные могут косвенно свидетельствовать о положительном влиянии бисопролола на функцию эндотелия [10]. Результаты исследования, по мнению ряда исследователей, могут быть объяснены уменьшением повышенного СВ и снижением за счет этого уровня перфузии микрососудов. Блокада β<sub>1</sub>-адренорецепторов и подавление гиперсимпатикотонии препятствуют повреждающему влиянию гиперперфузии на сосудистую стенку, процессы функциональной и морфологической перестройки МЦР [11].

Отсутствие у 8% пациентов достаточной антигипертензивной реакции на терапию бисопрололом связано, вероятно, с наличием у этих больных выраженных изменений МЦР: высокая СПВ, застойно-стазический ГТМ.

### Выводы

В ходе исследования подтверждена высокая антигипертензивная эффективность бисопролола. У 74% пациентов с ЭАГ на монотерапии бисопрололом в дозе 10 мг/сут. достигнуты целевые значения АД.

На фоне терапии бисопрололом зарегистрировано достоверное снижение ОПСС у 95% больных.

Терапия бисопрололом оказывает положительное влияние на параметры МЦ. У 67% пациентов зарегистрирована нормализация ПМ.

Наличие выраженных нарушений МЦР (высокая СПВ в сочетании с застойно-стазическим ГТМ) может служить предиктором неэффективности антигипертензивного действия бисопролола.

### Литература

1. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. Бета-блокаторы при артериальной гипертензии: конец эры всего класса или тень на плетень? Трудный пациент 2007; 5(8): 5-8.
2. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2004; 4: 90-8.
3. Марцевич С.Ю. Современное лечение артериальной гипертензии: изменились ли позиции β-блокаторов. Кардиоваск тер профил 2007; 4: 100-2.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. Lancet 2003; 362: 1527-35.
5. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should b-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545-53.
6. Подзолков В.И., Можарова Л.Г. Применение селективно-го пролонгированного β-блокатора с вазодилатирующими свойствами целипролола у больных с эссенциальной гипертензией. Кардиология 2002; 10: 22-6.
7. Небиеридзе Д.В., Мелия А., Кулиева Г.Р. Бета-блокаторы в клинической практике: все ли они одинаковы? Кардиоваск тер профил 2007; 3: 86-9.
8. Маколкин В.И., Бранько В.В., Богданова Э.А. и др. Метод лазерной доплеровской флуометрии в кардиологии. Москва 1999.
9. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Конкор (бисопролол): к двадцатилетию успешного применения препарата в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ 2005; 14: 1-7.
10. Остроумова О.Д., Р.Э. Дубинская, О.В. Жукова. Коррекция дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии: фокус на β-блокаторы. Сист гиперт 2006; 2: 58-62.
11. Подзолков В.И., Булатов В.А. Нарушение микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие, или еще один «порочный круг»? Сердце 2005; 3: 132-7.

Поступила 11/04-2008