

Состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертонией на фоне применения β-адреноблокаторов

Л.Л. Кириченко, О.В. Вострякова, Ю.А. Бабич, Н.В. Бурлай, Ж.И. Вашева, А.П. Королев, О.Б. Головкова

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Microcirculation in arterial hypertension patients receiving beta-adreno-blockers

LL. Kirichenko, O.V. Vostryakova, Yu.A. Babich, N.V. Burlyay, Zh.I. Vasheva, A.P. Korolev, O.B. Golovkova

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia.

Цель. Сравнительное исследование изменений функционального состояния микроциркуляции (МЦ) на фоне применения β-адреноблокаторов (БАБ) с собственно вазодилатирующим эффектом и без такового у больных артериальной гипертонией (АГ) I-II степеней (ст.).

Материалы и методы. Обследован 61 больной АГ I-II ст. и 30 практически здоровых добровольцев. Больные АГ в течение 24 недель принимали небиволол или метопролол. Исходно, а также через 4, 12 и 24 недели оценивали гемодинамические типы МЦ (ГТМ) методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-02 (НПО «ЛАЗМА», Россия).

Результаты. АГ характеризуется неоднородностью МЦ изменений: у больных АГ I ст. преобладает гиперемический ГТМ, при АГ II ст. — застойно-стазический и спастический ГТМ. При лечении метопрололом происходит перераспределение ГТМ за счет увеличения нормоциркуляторного и уменьшения гиперемического. Небиволол оказывал в большей степени нормализующее действие, что приводило к уменьшению частоты распространения гиперемического и спастического ГТМ и увеличению нормоциркуляторного.

Заключение. Метопролол улучшает функциональное состояние МЦ. Небиволол оказывает нормализующее действие не только на функциональные, но и морфологические изменения МЦ русла.

Ключевые слова: артериальная гипертония, состояние микроциркуляции, гемодинамические типы микроциркуляции, β-адреноблокаторы, небиволол, метопролол.

Aim. To compare microcirculation (MC) functional status during the treatment with beta-adrenoblockers (BAB), with and without vasodilatory effects, in patients with Stage I-II arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 61 Stage I-II patients and 30 relatively healthy volunteers were examined. AH patients received nebivolol or metoprolol for 24 weeks. At baseline, and after 4, 12, and 24 weeks, MC hemodynamic types (MCHT) were assessed by laser Doppler flowmetry (LAKK-02 device, "LASMA", Russia).

Ключевые слова: артериальная гипертония, состояние микроциркуляции, гемодинамические типы микроциркуляции, β-адреноблокаторы, небиволол, метопролол.

Results. AH is characterized by heterogeneous MC changes: hyperemic MCHT is typical for Stage I AH, and stasis-congestive or spastic MCHT — for Stage II AH. During metoprolol therapy, normocirculatory MCHT increased, and hyperemic MCHT decreased. Nebivolol demonstrated normalizing effects, manifesting in decreased hyperemic or spastic MCHT and increased normocirculatory MCHT.

Conclusion. Metoprolol improved MC functional status. Nebivolol normalized functional and morphological MC status.

Key words: Arterial hypertension, microcirculation status, microcirculation hemodynamic types, beta-adrenoblockers, nebivolol, metoprolol.

В связи с результатами крупномасштабных исследований последних лет, появилось предположение, что эффективность антигипертензивной терапии определяется не только способностью препарата снижать артериальное давление (АД), но и другими ее свойствами [1]. Важное клиническое значение придается сосудистым эффектам антигипертензивной терапии, в частности коррекции микроциркуляции (МЦ).

Существует теория, согласно которой русло МЦ (МЦР) рассматривается как самостоятельный орган-мишень при артериальной гипертензии (АГ) наряду с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), гипертензивной нефропатией и цереброваскулярной патологией [2,3,6,7].

Принято считать, что β -адреноблокаторы (БАБ) оказывают отрицательное влияние на периферическое кровообращение, особенно у пациентов с облитерирующими заболеваниями периферических артерий, что служит возможным, но не абсолютным противопоказанием к назначению данных препаратов. В ряде работ продемонстрировано, что БАБ с вазодилатирующими свойствами позитивно влияют на состояние МЦ, уменьшая общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) [3-5]. Влияние кардиоселективных БАБ на состояние периферического кровообращения изучено в меньшей степени.

Целью работы явилось сравнительное исследование изменений функционального состояния МЦ не только на фоне применения БАБ с собственным вазодилатирующим эффектом, но и без такового.

Материал и методы

В исследовании принял участие 61 больной АГ I-II степеней (ст.) по классификации ВОЗ/МОАГ 1999, ЕОГ-ЕОК 2003 и 30 практически здоровых добровольцев с нормальными цифрами АД без признаков заболевания сердца и сосудов. Набор пациентов для исследования проводили на базе терапевтического отделения КБ № 85. Все пациенты давали согласие на участие в исследовании. Возраст больных АГ составил 42-77 лет (средний возраст $61,1 \pm 8,5$). Продолжительность заболевания — $5,8 \pm 3,3$ лет. Возраст группы здоровых добровольцев составил 24-69 лет (средний возраст $53,1 \pm 18,1$).

В зависимости от избранной схемы лечения больные АГ были распределены в две группы наблюдения.

I группу составили 30 человек, из них 16 мужчин и 14 женщин; средний возраст мужчин — $59,8 \pm 8,0$ лет, средний возраст женщин — $59,9 \pm 7,9$ лет. Пациентов, страдающих АГ I, II ст. было поровну. Эти больные получали метопролол в дозе 50-200 мг/сут.; средняя эффективная доза препарата составила 50 мг/сут. при интерквартильном размахе от 50 до 100 мг/сут.

Во II группу наблюдения вошел 31 больной, среди которых было 16 мужчин и 15 женщин; средний возраст $62,0 \pm 8,5$ и $65,3 \pm 8,4$ лет, соответственно; пациентов с АГ I ст. — 51,6%, АГ II ст. — 48,4%. Эти больные получали небиволол (Небилет® Берлин Хеми АГ, (I Группа Менарни, Германия), в дозе 2,5-5 мг/сут.; средняя эффективная доза препарата составила 5 мг/сут. при интерквартильном размахе 2,5-5 мг/сут.

III группа — практически здоровые добровольцы ($n = 30$) с нормальными цифрами АД, без признаков заболевания сердца и сосудов; возраст группы здоровых — 24-69 лет (средний возраст $53,1 \pm 18,1$). Среди них было 16 мужчин (53,3%) и 14 женщин (46,7%).

Исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе, проходившем в стационарных условиях, осуществлялось комплексное обследование, включающее суточное мониторирование (СМ) АД, лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) и лабораторную диагностику. Подбор дозы препарата производили с учетом казуального АД, клинической симптоматики заболевания. После выписки из стационара продолжались амбулаторное наблюдение и комплексное обследование больных. Контрольные явки назначали через 4, 12 и 24 недели. Весь период наблюдения за больными составил 24 недели.

СМАД выполняли неинвазивным способом с помощью портативного регистратора АВРМ-02 (Meditech, Венгрия), осуществляющего регистрацию АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) осциллометрическим методом.

Состояние МЦ изучали методом ЛДФ на аппарате ЛАКК-02 (НПО «ЛАЗМА», Россия). Оценивали показатель микроциркуляции (ПМ), характеризующий степень перфузии; уровень медленных колебаний микрокровотока (LF), отражающих сократительную активность микрососудов прекапиллярного русла; уровень эндотелиальных ритмов (α -ритмов), определяющих ритмическую активность эндотелия сосудов капиллярного русла; уровень быстрых колебаний микрокровотока (HF), обусловленных периодическими изменениями давления в венозном отделе сосуда в результате дыхательных экскурсий; уровень пульсовых колебаний микрокровотока (CF), отражающий изменения скорости движения эритроцитов в микрососудах за счет перепадов систолического и диастолического АД (САД и ДАД). Комплексным показателем для расчета итоговой оценки МЦ нарушений у больных АГ являлось определение гемодинамического типа МЦ (ГТМ).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 5.0» (Stat Soft, США). При параметрическом анализе использовался парный и непарный критерий t Стьюдента. Для средних выборочных значений M приведены значения выборочного стандартного отклонения $\pm S$. Различия средних величин признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Исходное состояние МЦ у больных АГ I-II ст.

Исходно были обнаружены существенные различия в структуре ГТМ между АГ I-II ст.

У больных АГ I ст. преобладал гиперемический ГТМ (ГГТМ) (40,0%), достаточно высокой была частота нормоциркуляторного ГТМ (НГТМ) (36,7%), значительно реже регистрировались спастический (СГТМ) и застойно-стазический ГТМ (ЗСГТМ) – 13,3% и 10,0%, соответственно. Преобладание ГГТМ у больных АГ I ст. вызвано, по-видимому, увеличением числа функционирующих капилляров, что способствует уменьшению давления на каждый сосуд МЦР, в ответ на увеличение сердечного выброса в дебюте заболевания [2,7,8]. По мере прогрессирования болезни для АГ II ст. наиболее характерны СГТМ (30,0%) и ЗСГТМ (40,0%), что обусловлено функциональным и структурным разрежением МЦ сети [2]. Таким образом, АГ характеризуется неоднородностью МЦ изменений. Полученные данные совпадают с результатами большинства исследователей, которые продемонстрировали, что у больных АГ по мере прогрессирования заболевания наблюдаются существенные изменения в состоянии МЦ, возрастает частота патологических ГТМ [2,9,10].

Исходно у больных АГ I-II ст. выявлены существенные отклонения основных параметров ЛДФ-граммы от нормального уровня. У больных АГ I ст. ПМ был повышен на 5,1% ($p<0,05$); при АГ II ст., напротив, ПМ снижается на 18,5% ($p<0,05$), что связано с преобладанием СГТМ и ЗСГТМ у больных АГ II ст. Увеличение ПМ у больных АГ I ст. происходит за счет ГГТМ, для которого характерно повышение перфузии большого числа функционирующих капилляров и коэффициента вариации тканевого кровотока (Кv), отражающего выраженность вазомоторной активности сосудов МЦР.

Анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) показал существенное изменение активных LF и пассивных CF, HF факторов МЦ у больных АГ I-II ст. По мере прогрессирова-

ния АГ происходит снижение амплитуды LF на 18,0% и 32,0%, соответственно, ($p<0,01$) за счет включения объем-зависимых механизмов и уменьшения количества функционирующих капилляров. Эндотелиальные α -ритмы при АГ I-II ст. снизились на 14,7% и 31,1%, соответственно, ($p<0,01$), что подтверждает прогрессирование эндотелиальной дисфункции (ЭД) по мере увеличения степени АГ. Происходит достоверное увеличение амплитуды дыхательных колебаний HF, в то время как амплитуда пульсовых колебаний CF по мере прогрессирования заболевания достоверно снижается. Это происходит за счет ремоделирования артериально-капиллярного русла, которое неизбежно приводит к нарушению распространения пульсовых волн от сердца к периферическим отделам системы кровообращения (таблица 1).

У больных АГ I-II ст. происходит достоверное снижение резервных возможностей кровотока и реактивности сосудов в ответ на окклюзию. Достоверное уменьшение резерва оттока, характеризующего состояние исходного кровенаполнения МЦР, у больных АГ II ст. на 34,1% вызвано нарастающими явлениями стаза, функциональным и морфологическим разрежением сети артериол и капилляров.

Изменение МЦ у больных АГ I-II ст. на фоне лечения БАБ

Метопролол и небиволол в целом оказывают благоприятное влияние на МЦ у больных АГ I-II ст. На фоне 24-недельной антигипертензивной терапии происходит перераспределение в структуре ГТМ, причем каждый из изучаемых препаратов действует по-разному. В группе метопролола к концу исследуемого периода выросло число больных с НГТМ до 65,0% за счет уменьшения доли пациентов с ГГТМ до 5,0%. На фоне лечения небивололом через 24 недели увеличилось число пациентов с НГТМ до 80,0% ($p<0,01$) преимущественно за счет ГГТМ

Таблица 1

Средние значения показателей амплитудно-частотного спектра ($M\pm s$) у больных АГ I-II ст. ($n=61$) и в контрольной группе ($n=30$)

Показатели	Контрольная группа	АГ I ст.	АГ II ст.
Медленные колебания микрокровотока – LF (ПЕ)	$0,78\pm 0,14$	$0,64\pm 0,12$	$0,53\pm 0,13$
Эндотелиальные ритмы – α -ритмы (ПЕ)	$0,61\pm 0,12$	$0,52\pm 0,11$	$0,42\pm 0,13$
Кардиоритмы - пульсовые колебания - CF (ПЕ)	$0,391\pm 0,061$	$0,330\pm 0,05$	$0,270\pm 0,04$
Быстрые колебания микрокровотока – HF (ПЕ)	$0,151\pm 0,002$	$0,191\pm 0,002$	$0,183\pm 0,001$

Примечание: ПЕ – перфузионные единицы

($p < 0,01$) и уменьшения СГТМ до 5,0% ($p < 0,05$). На фоне лечения небивололом через 24 недели произошло достоверное уменьшение на 50% пациентов с ЗСГТМ.

Позитивное влияние метопролола на ГГТМ обусловлено его способностью предотвращать повреждающее действие гиперперфузии [2]. По-видимому, на фоне применения метопролола происходит разрешение вазоспазма. В отличие от метопролола, небиволол оказывает нормализующее действие не только на функциональные, но и на морфологические изменения МЦР, вследствие которых происходит снижение сердечного выброса и рост ОПСС, характерные для АГ II ст. В результате позитивного воздействия небиволола уменьшается частота распространения ГГТМ и СГТМ.

Через 24 недели лечения больных АГ I-II ст. ПМ достоверно увеличился в I и II группах наблюдения на 7,9% и 10,8% соответственно. Причем в группе небиволола изменения носили высоко достоверный характер ($p < 0,01$); было отмечено разностороннее влияние небиволола на ПМ. У больных с ГГТМ исходно повышенный ПМ на фоне лечения небивололом достоверно снижался на 6,4% ($p < 0,05$), достигая нормы к концу исследуемого периода. Снижение ПМ происходило за счет вазодилатирующего эффекта небиволола, обратного развития ремоделирования МЦР, а также подавления гиперактивности симпатoadренальной системы.

Необходимо отметить тенденцию, хотя и не достигающую статистической значимости, увеличения резерва капиллярного кровотока (РКК) при проведении окклюзионной пробы (ОП) под влиянием 24-недельной терапии метопрололом, что является важным свидетельством

улучшения реактивности микрососудов в ответ на изменения напряжения сдвига в ходе окклюзии. На фоне лечения небивололом РКК достоверно увеличился на 20,4% ($p < 0,05$), достигнув среднего значения группы здоровых добровольцев. Только в группе небиволола к концу исследуемого периода произошло достоверное увеличение амплитуды вазомоторных колебаний и входящих в их состав эндотелиальных ритмов, что свидетельствует о нормализации ауторегуляции капиллярного кровотока и улучшении эластических свойств стенок микрососудов, улучшении реакции сосудов МЦР на ОП и восстановлении собственной сократительной активности прекапиллярных сфинктеров на фоне применения БАБ с собственным вазодилатирующим эффектом.

Изменения показателей АЧС по группам на фоне лечения представлены в таблице 2.

Заключение

Таким образом, у больных АГ I-II ст. исходно наблюдаются существенные изменения в состоянии МЦ: снижение степени кровенаполнения и скорости кровотока в капиллярном русле, нарушение соотношения колебательных процессов: уменьшение амплитуды миогенных волн, пульсовых колебаний и увеличение амплитуды дыхательных волн, снижение реактивности сосудов в ответ на окклюзию. АГ характеризуется неоднородностью МЦ изменений: у больных АГ I ст. преобладает ГГТМ, для больных с АГ II ст. характерны СГТМ и ЗСГТМ.

На фоне лечения метопрололом происходит достоверное перераспределение в структуре типов ГТМ за счет увеличения НГТМ и уменьшения ГГТМ. В отличие от метопролола,

Таблица 2

Изменения показателей АЧС ($M \pm s$) по группам на фоне лечения ($n=61$)

Показатель	Гр.	Исходно	Через 4 нед.	Через 12 нед.	Через 24 нед.
LF (ПЕ)	I	$0,57 \pm 0,12$	$0,61 \pm 0,10$	$0,69 \pm 0,11^{**}$	$0,73 \pm 0,1^{**}$
	II	$0,60 \pm 0,11$	$0,64 \pm 0,12$	$0,69 \pm 0,10^{**}$	$0,75 \pm 0,11^{**}$
α -ритмы (ПЕ)	I	$0,47 \pm 0,09$	$0,48 \pm 0,16$	$0,50 \pm 0,15$	$0,51 \pm 0,12$
	II	$0,46 \pm 0,11$	$0,50 \pm 0,10$	$0,54 \pm 0,09^{**}$	$0,58 \pm 0,09^{**}$
CF (ПЕ)	I	$0,298 \pm 0,054$	$0,346 \pm 0,041^{**}$	$0,369 \pm 0,044^{**}$	$0,380 \pm 0,049^{**}$
	II	$0,294 \pm 0,031$	$0,339 \pm 0,042^{**}$	$0,372 \pm 0,046^{**}$	$0,387 \pm 0,053^{**}$
HF (ПЕ)	I	$0,183 \pm 0,012$	$0,180 \pm 0,023$	$0,176 \pm 0,027$	$0,172 \pm 0,032$
	II	$0,184 \pm 0,018$	$0,178 \pm 0,015$	$0,169 \pm 0,017^{**}$	$0,159 \pm 0,016^{**}$

Примечание: $^{**} p < 0,01$; $^{*} p < 0,05$; н.д. $p > 0,05$; ПЕ — перфузионные единицы

небиволол оказывает нормализующее действие не только на функциональные, но и на морфологические изменения МЦР, вследствие которых происходит снижение сердечного выброса

и рост ОПСС, характерные для АГ II ст. В результате позитивного воздействия небиволола уменьшается частота распространения ГГТМ и СГТМ.

Литература

1. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Должны ли изменяться взгляды российских врачей на принципы лечения артериальной гипертонии в свете результатов исследования ALLHAT. Сердце 2003; 2(1): 38-44.
2. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В., Самойленко В.В. Микроциркуляция в кардиологии. Москва: Визарт 2004; 136 с.
3. Prichard B, Cruickshank J, Graham B. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. Blood Pressure 2001; 10: 366-86.
4. Schiffrin EL, Deng LY, Laroche P. Effect of a beta-blocker on resistance arteries. Hypertension 1994; 23: 83-91.
5. Winther K, Klysner R, Geisler A, Andersen PH. Characterisation of human platelet beta-adrenoceptors. Thromb Res 1995; 40: 757-67.
6. Turacli O, Struijer-Boudier H, Noble J, et al. The microcirculation and hypertension. J Hypertens 1992; 10: S147-56.
7. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология 2003; 5: 60-7.

Поступила 12/07-2006