

Орлова Я. А., Михайлов Г. В., Хежева Ф. М., Виценья М. В., Агеев Ф. Т.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс им. А. Л. Мясникова»

Минздрава РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

## Влияние терапии бисопрололом на показатели периферического и центрального артериального давления, жесткость артерий, диастолическую функцию левого желудочка и качество жизни у больных артериальной гипертонией (исследование КЛЮЧ)

УДК 616.12–008.331.1–085

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, БИСОПРОЛОЛ, ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ЖЕСТКОСТЬ СОСУДОВ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ЛЕЧЕНИЕ, ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА

HYPERTENSION, BISOPROLOL, DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE, VASCULAR STIFFNESS, QUALITY OF LIFE, TREATMENT, CENTRAL HEMODYNAMICS

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Приоритеты в формировании прогноза имеет органо- и ангиопротективное действие используемых лекарственных препаратов, а в качестве критерия эффективности лечения пациентов с АГ все чаще предлагается использовать уровень центрального давления. **Целью** исследования стало изучение влияния лечения высокоселективным  $\beta$ -адреноблокатором бисопрололом (Нипертен, КРКА, Словения) на качество жизни больных АГ, показатели периферического и центрального давления, диастолическую функцию ЛЖ, а также изучение ангиопротективного действия этого препарата. **Материалы и методы.** Включено 30 пациентов (средний возраст  $54,5 \pm 10,5$  лет), 10 мужчин и 20 женщин, с АГ I–II ст. и ЧСС  $\geq 75$  уд./мин. Всем пациентам оценивались АД и ЧСС в покое, индекс аугментации (ИА%), систолическое (ЦДАс) и пульсовое давление (ПДА) в аорте (SphygmoCor, Atcor), скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном (СПВкф) (SphygmoCor, Atcor) и плече-лодыжечном (СПВпл) (Vasera VS–1000, Fukuda Denshi) сегментах, диастолическая функция ЛЖ (iE-33, «Phillips»). Определяли уровень общего ХС, ТГ, креатинина, глюкозы крови натощак. Качество жизни (КЖ) оценивали с помощью опросника MOS SF 36 Health Survey Version 1.0. Все исследования проводились исходно и через 3 месяца терапии бисопрололом в средней суточной дозе  $3,6 \pm 1,5$  мг. **Результаты.** На терапии САД достоверно снизилось на 10,5%, ДАД на 11,8%. 93% пациентов достигли целевого уровня АД. При достоверном снижении ЦДАс (с 142,7 до 136,6 мм рт. ст.) и ПДА (с 49,7 до 43,3 мм рт. ст.), ИА% увеличивался (с 31,5 до 35,2). Отрицательной динамики диастолической функции ЛЖ не выявлено. Бисопролол снижал ЧСС с 81,1 до 68,7 уд./мин ( $p < 0,001$ ), улучшал психические и физические компоненты здоровья, а также демонстрировал хорошую переносимость и метаболическую нейтральность. СПВкф (–11,5%) и СПВпл (–7,5%) достоверно снижались уже в первые 3 месяца лечения. **Заключение.** Помимо улучшения КЖ пациентов с АГ, бисопролол демонстрировал положительное влияние на суррогатные маркеры прогноза – СПВ, пульсовое и систолическое давление в аорте.

### SUMMARY

**Relevance.** Organo- and angioprotective action of drugs are key to the prognosis of treatments efficacy. Central blood pressure is more often offered as a criterion of hypertensive patient treatment effectiveness. **Objective** of the study was to evaluate the influence of highly selective beta-blocker bisoprolol (Niperten, KRKA, Slovenia) on quality of life in hypertensive patients, indices of peripheral and central blood pressure, LV diastolic function, and study angioprotective action of this drug. **Materials and methods.** 30 patients (average age  $54.5 \pm 10.5$  years), 10 male and 20 female patients, hypertension of I–II degree and HR  $\geq 75$  bpm. Rest BP and HR, augmentation index (AI%), systolic (CADs) and pulse pressure (PAP) in aorta (SphygmoCor, Atcor), pulse-wave velocity in carotid-femoral (PWVcf) (SphygmoCor, Atcor) and humero-malleolar (PWVhm) (Vasera VS–1000, Fukuda Denshi) segments, LV diastolic function (iE-33, Phillips). Total cholesterol, thyroglobulin, creatinin, blood glucose fasting levels weredetermined. Quality of life (QL) was evaluated with MOS SF 36 Health Survey Version 1.0 questionnaire. All examinations were carried out at baseline and in 3 months of bisoprolol therapy with average daily dose  $3.6 \pm 1.5$  mg. **Results.** In the course of the therapy, SBP significantly reduced by 10.5%, DBP by 11.8%. 93% of patients achieved the target level of BP. With significant reduction of CADs (from 142.7 to 136.6 mm Hg) and PAP (from 49.7 to 43.3 mm Hg), AI% increased (from 31.5 to 35.2). No negative dynamics of LV diastolic function is revealed. Bisoprolol reduced HR from 81.1 до 68.7 bpm ( $p < 0.001$ ), improved mental and physical components of health, and showed good tolerance and metabolic neutrality. PWVcf (–11.5%) and PWVhm (–7.5%) significantly decreased in the first 3 months of treatment. **Conclusion.** In addition to improvement of QL in hypertensive patients, bisoprolol had positive influence on substitute prognosis markers – PWV, pulse and systolic pressure in aorta.

**Р**езультаты целого ряда исследований, закончившихся в последние годы, показал что  $\beta$ -адреноблокаторы, обладая сопоставимым анитигипертензивным эффектом, проигрывают «современным» препаратам для снижения

АД по влиянию на прогноз. Так, например, в исследовании LIFE, несмотря на равную степень снижения АД при приеме ателолола и блокатора рецепторов АГ II лозартана, последний снижал риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 13% больше [1]. Подобные результаты были получены и в других работах [2, 3]. Отсутствие четкой корреляции между степенью снижения АД и риском развития ССО дает основания полагать, что АД, измеряемое на плечевой артерии, не является главным фактором, определяющим риск сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. Считается, что приоритеты в формировании прогноза имеет органо- и ангиопротективное действие используемых лекарственных препаратов [4], а в качестве критерия эффективности лечения пациентов с АГ все чаще предлагается использовать уровень центрального давления [5]. Именно недостаточное влияние на уровень давления в аорте вследствие урежения ЧСС называют в качестве одной из основных причин «неудач» β-адреноблокаторов в сравнительных исследованиях [4]. Помимо этого, часто указывается на негативное влияние препаратов из этой группы на качество жизни больных АГ и отсутствие метаболической нейтральности [6, 7]. Однако необходимо отметить, что в качестве препарата сравнения в большинстве исследований, окончившихся не в пользу лекарственных средств из этой группы, принимал участие ателолол, обладающий невысокой селективностью [8]. Известные различия между β-адреноблокаторами не позволяют напрямую переносить результаты работ, полученные с использованием ателолола, на другие препараты этого класса [9].

С другой стороны, у практикующих врачей существует реальная потребность в назначении антигипертензивных препаратов с ритмурежающим действием [10]. Многие клиницисты знают, как часто пациенты с АГ, имеющие ЧСС в верхней трети референсного диапазона, предъявляют жалобы на сердцебиение даже в отсутствие каких-либо указаний на тахикардию. В такой ситуации крайне трудно отказаться от назначения β-адреноблокаторов, однако не менее сложно выбрать из множества представителей этого класса эффективный, безопасный и доступный для пациента лекарственный препарат.

Поэтому целью нашего исследования явились изучение влияния лечения высокоселективным β-адреноблокатором бисопрололом (Нипертен, КРКА, Словения) на качество жизни больных АГ, показатели периферического и центрального давления, диастолическую функцию ЛЖ, а также оценка ангиопротективного действия этого препарата.

### Материалы и методы

Скринингу было подвергнуто 112 пациентов с АГ I–II ст. в возрасте от 18 до 75 лет, последовательно обра-

тившихся в НДО НИИ кардиологии для подбора антигипертензивной терапии. 44 (39%) из них имели ЧСС ≥ 75 уд/мин, 21 (19%) пациент предъявлял жалобы на сердцебиение. Последним было проведено обследование, исключавшее наличие мерцательной аритмии и других нарушений ритма, требовавших назначения β-адреноблокаторов или других антиаритмических препаратов. Другими критериями исключения из исследования были вторичные формы АГ; гиперчувствительность к бисопрололу или другим β-адреноблокаторам; синдром слабости синусового узла; атриовентрикулярные блокады II–III степени, синоатриальная блокада; ХОБЛ; облитерирующие заболевания периферических сосудов; известная ИБС; имплантация электрокардиостимулятора; недостаточность кровообращения более I ст.; инсульт или преходящая ишемия головного мозга в предшествующие 6 месяцев; беременность и лактация; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; злокачественные новообразования; прием β-адреноблокаторов в предшествующие 4 недели.

В результате в исследование были включены амбулаторные пациенты с АГ I–II ст. и с ЧСС ≥ 75 уд/мин, имеющие уровень АД ≥ 140/90. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Исследование являлось открытым, проспективным, с последовательным титрованием дозы препарата. В качестве основной терапии пациенты в течение 12 недель получали β-адреноблокатор бисопролол (Нипертен, КРКА, Словения) в средней суточной дозе 3,6 ± 1,5 мг. Всем пациентам дозу препарата предполагалось титровать индивидуально до достижения целевого уровня АД или до снижения ЧСС менее 55 уд/мин, или до максимальной дозы препарата 10 мг в сутки. Критерием эффективности терапии считали достижение целевого уровня АД: САД менее 140 мм рт. ст. и ДАД менее 90 мм рт. ст.

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов (M ± SD)

Всего больных, n	30
• женщин, n (%)	20 (67%)
• мужчин, n (%)	10 (33%)
Средний возраст (лет), M ± SD	54,5 ± 10,5
АГ I, n (%)	13 (43%)
АГ II, n (%)	17 (57%)
Жалобы на учащенное сердцебиение	15 (50%)
Продолжительность АГ (лет), M ± SD	8,3 ± 7,3
Риск ССО по шкале SCORE 2 балла/3 балла, n (%)	17 (57%) / 13 (43%)
Курильщики/бывшие курильщики, n (%)	5 (17%) / 5 (17%)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M ± SD	28,8 ± 3,7
Терапия ИПФ/АРА, n (%)	13 (43%)
Терапия статинами, n (%)	2 (7%)

В процессе лечения бисопрололом больные продолжали терапию иАПФ, АРА и/или статинами, если она назначалась ранее. Режим и дозы приема других лекарственных препаратов не менялись в течение 4-х недель до включения в исследование и оставались без изменений в течение всего 3-месячного периода лечения.

Артериальное давление измерялось после 3-минутного отдыха в положении сидя на правой руке. Измерения проводились трижды с интервалом 3 мин. Регистрировалось среднее арифметическое значение последних двух измерений. ЧСС подсчитывалась дважды за 30-секундный интервал в положении сидя после 10 мин отдыха. В базу данных вносилось среднее арифметическое значение из этих измерений, умноженное на 2 – количество ударов за 1 мин.

Измерения АД и ЧСС проводились на иницирующем, титрационном и заключительном визитах. Все инструментальные и лабораторные исследования проводили исходно и через 3 месяца терапии.

У всех пациентов изучалась жесткость магистральных сосудов посредством оценки скорости распространения пульсовой волны (СПВ). СПВ измерялась двумя методами – классическим «каротидно-фemorальным» (СПВкф) и новым автоматизированным «плече-лодыжечным» (СПВпл). Стандартная сфигмография выполнялась на приборе SphygmoCor (Atcor, Австралия) по описанной ранее методике [11]. Объемная сфигмография в полностью автоматизированном варианте реализована в приборе Vasera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) [12, 13].

Показатели центрального давления измерялись при аппланационной тонометрии прибором SphygmoCor (Atcor, Австралия) автоматически с помощью анализа пульсовой волны [14]. Определялось время до первого (T1) и второго (T2) систолических пиков волны. Давление на первом пике/изломе (P1) принималось за давление выброса, дальнейший прирост до второго

пика ( $\Delta P$ ) означал отраженное давление, их сумма (максимальное давление во время систолы) – систолическое ЦДА (ЦДАс) (рис. 1). Рассчитывались пульсовое давление в аорте (ПДА) и индекс аугментации (ИА%):

$$ПДА = ЦДАс - ЦДАд \text{ и } ИА\% = (\Delta P \times 100\%) / ПДА.$$

Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась на ультразвуковом приборе iE-33 (Phillips). Рассчитывались показатели E/A и E/E' [15, 16].

Проводимое лабораторное обследование включало в себя определение уровней общего ХС, ТГ, креатинина, глюкозы крови натощак.

Качество жизни (КЖ) оценивали в баллах с помощью опросника MOS SF 36 Health Survey Version 1.0 (2000) [17]. В результате обработки всех шкал формировалась картина качества жизни, состоящая из 2-х показателей: физический компонент здоровья (ФКЗ), состоящий из шкал физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, интенсивности боли и общего состояния здоровья, и психический компонент здоровья (ПКЗ), состоящий из шкал психического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, социального функционирования и жизненной активности. Более высокая оценка указывала на более высокий уровень КЖ. Помимо этого, на завершающем визите все пациенты должны были ответить на 2 вопроса: «Улучшилось ли ваше состояние в целом за период лечения бисопрололом?» и «Хотели бы вы продолжить терапию бисопрололом?»

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ . Для статистического описания связи между различными параметрами вычислялся коэффициент корреляции Пирсона. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовался парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

На первом этапе оценивалась связь параметров периферического и центрального АД, диастолической функции ЛЖ, жесткости артерий и ЧСС с показателями КЖ пациентов. В исследуемой группе пациентов с мягкой и умеренной АГ уровень ЧСС был ассоциирован с психическими составляющими качества жизни ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,015$ ), практически не демонстрируя связи с физическими компонентами здоровья ( $r = -0,23$ ,  $p = 0,110$ ). Другие исследуемые параметры не демонстрировали корреляций с качеством жизни пациентов при включении в исследование.

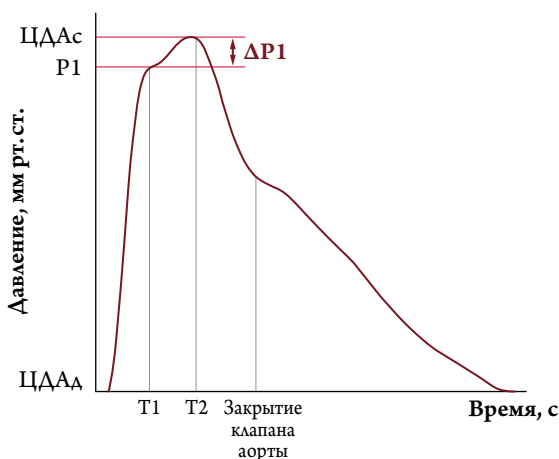


Рисунок 1. Параметры центрального аортального давления

На втором этапе работы всем пациентам (n=30) был назначен бисопролол в стартовой дозе 2,5–5 мг 1 раз в день утром. Проводилось два титрационных визита через 2 и 4 недели, на которых при недостижении целевого уровня АД и отсутствии противопоказаний доза препарата увеличивалась.

Из 30 больных завершили исследование 27 пациентов. Одна пациентка, ранее не получавшая β-адреноблокаторов, выбыла из-за развившейся аллергической реакции (крапивница), которая могла быть связана с приемом препарата. Еще одна пациентка отказалась от приема препарата в связи с жалобами на общую слабость, которую связывала с началом приема бисопролола; третья пациентка вышла из исследования по личным причинам, не связанным с приемом лекарств. У одного пациента на втором титрационном визите по данным физикального осмотра наблюдалась брадикардия (менее 50 уд/мин), потребовавшая уменьшения дозы бисопролола до 2,5 мг/сут.

Терапия β-адреноблокатором бисопрололом привела к достоверному снижению АД на плечевой артерии во всей группе больных. Среднее САД снизилось со 149,5±6,2 до 127,2±13,9 мм рт. ст. (p<0,001), среднее ДАД исходно составляло 93,5±6,4 мм рт. ст., на фоне терапии оно достигло 80,2±8,4 мм рт. ст. (p=0,002); пульсовое давление на плечевой артерии (ПАД) при включении было 56,0±7,7 мм рт. ст., после 12 недель лечения – 46,9±8,6 мм рт. ст. (p<0,001) (рис. 2). Только 2 пациента не достигли целевого уровня АД к концу лечения. То есть в целом по группе гипотензивная терапия бисопрололом была эффективной у 25 (93%) пациентов, завершивших лечение.

Показатели центрального АД имели разнонаправленные изменения (рис. 3). При достоверном снижении ЦДАс (со 142,7 до 136,6 мм рт. ст.; p=0,019) и ПДА

(с 49,7 до 43,3 мм рт. ст.; p=0,049), ИА% увеличивался (с 31,5 до 35,2; p=0,042).

До начала лечения средняя ЧСС в группе составляла 81,1±4,3 уд/мин. После 3-месячной терапии она достоверно снизилась до 68,7±6,4 уд/мин (p<0,001). Клинически выраженной брадикардии не наблюдалось ни у одного пациента. Дальнейшее увеличение дозы препарата для большего снижения ЧСС не проводилось, т.к. целью титрования было достижение целевого АД.

Биохимические показатели крови на фоне лечения значимо не менялись. Уровень общего ХС в исследуемой группе был выше нормальных значений (6,25±1,41 ммоль/л), после 12 недель терапии его уровень достоверно не изменился (5,82±1,81 ммоль/л), уровень ТГ до лечения составил 1,76±0,68 ммоль/л, после – 1,46±0,62 ммоль/л (p=0,171); глюкоза исходно была 5,31±0,55 ммоль/л, через 3 месяца 5,07±0,1,53 ммоль/л (p=0,490); уровень креатинина также не изменился – 68,2±18,1 мкмоль/л до лечения и 68,6±22,1 мкмоль/л после.

Другой важнейшей задачей нашего исследования была оценка влияния 3-месячного курса терапии бисопрололом на состояние магистральных сосудов. Значимое снижение ригидности артерий имело место при исследовании как каротидно-феморального, так и плече-лодыжечного сегментов (табл. 2). При включении в исследование только 10 пациентов имели СПВкф менее 12 м/с, после 3 месяцев терапии бисопрололом число таких пациентов достигло 18. Только у 3 пациентов не было выявлено снижения СПВкф, несмотря на то, что 2 из них достигли целевого уровня АД.

При оценке диастолической функции ЛЖ отрицательной динамики на терапии бисопрололом выявлено не было (табл. 2).

Терапия бисопрололом приводила к улучшению КЖ пациентов, о чем свидетельствовало достовер-

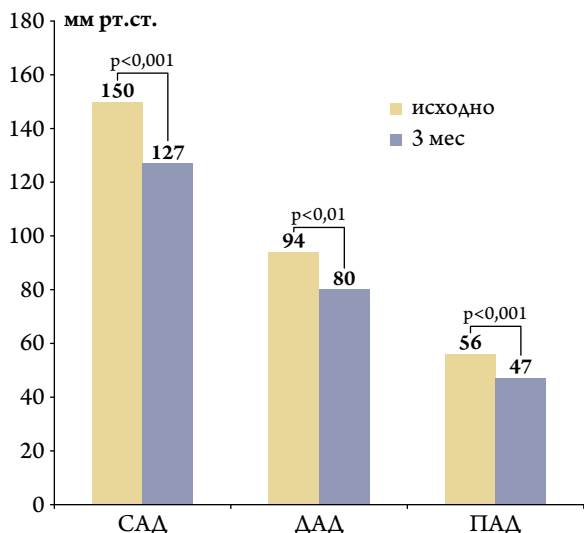


Рисунок 2. Влияние терапии бисопрололом на уровень АД на плечевой артерии

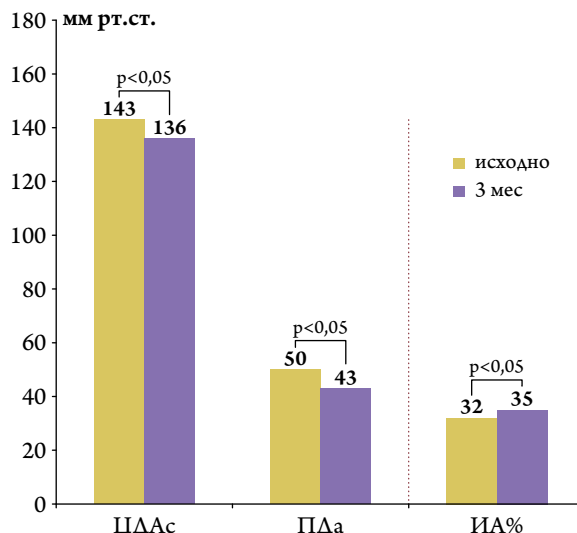


Рисунок 3. Влияние терапии бисопрололом на показатели центрального давления

**Таблица 2.** Динамика показателей жесткости сосудистой стенки, диастолической функции ЛЖ и качества жизни на фоне терапии бисопрололом

Показатель	Исходно	12 недель	Δ%	p
СПВпл (м/с), M±SD	14,7±2,6	13,6±1,7	-7,5	0,002
СПВкф (м/с), M±SD	13,0±2,5	11,5±1,9	-11,5	0,021
Е/А, M±SD	0,88±0,22	0,91±0,23	3,4	0,319
Е/Е', M±SD	9,80±1,80	9,76±1,66	0,4	0,413
ФКЗ (баллы), M±SD	36,2±7,8	40,8±6,2	12,7	0,023
ПКЗ (баллы), M±SD	42,8±10,6	45,8±6,2	5,7	0,048

ное увеличение баллов по данным анализа опросника SF 36 (табл. 2).

Переносимость препарата у большинства пациентов была хорошей, за исключением 2 больных, которым потребовалась его отмена. Из 27 пациентов, закончивших исследование, 25 (93%) считали, что их самочувствие улучшилось, один (3,7%) – что не изменилось. Эти 26 пациентов хотели продолжить начатую терапию. Одна пациентка (3,7%) на заключительном визите пожаловалась на сыпь, которую она связывала с длительной терапией β-адреноблокатором и не смогла однозначно ответить, улучшилось ли ее самочувствие в целом и будет ли она продолжать начатую терапию.

### Обсуждение

В рамках Фрамингемского исследования был проведен анализ зависимости ЧСС и смертности у 4 530 больных, страдающих АГ. Длительность наблюдения достигала 36 лет. Была выявлена достоверная прямая связь между уровнем ЧСС и сердечно-сосудистой (ССС) и общей (ОС) смертностью [18]. В исследованиях ONTARGET и TRANSCEND риск ССС был выше на 41 и 58% (в зависимости от факторов, на которые проводилась поправка) у пациентов с исходной ЧСС ≥70 уд/мин и на 77% при ЧСС >78 уд/мин [19]. Анализ результатов длительного наблюдения за пациентами с АГ в исследовании VELUE показал, что динамика ЧСС является независимым предиктором развития ССО [20]. Однако необходимо отметить, что в настоящее время данных о положительном влиянии медикаментозного снижения ЧСС на прогноз пациентов с АГ не получено. Тем не менее во многих работах показана прямая связь ЧСС с выраженностью эмоционального стресса [21] и положительное влияние ритмурежающей терапии на КЖ у этой категории больных [22].

В обследованной нами когорте больных АГ (n=112) 39% пациентов имели ЧСС≥75 уд/мин. Почти каждый пятый (n=21) предъявлял жалобы на учащенное сердцебиение, а 70% из них не имели нарушений ритма сердца и расценивали как сердцебиение синусовый ритм в пределах нормальных значений. Вероятно, именно беспокой-

ство, связанное с ощущением сердцебиения, обуславливало наличие достоверной корреляции между частотой сердечного ритма при включении и показателями КЖ наших пациентов. На фоне 3-месячной терапии бисопрололом ЧСС снизилась с 81,1 до 68,7 уд/мин (p<0,001), а КЖ улучшилось (ФКЗ на 12,7%, p<0,05, ПКЗ на 5,7%, p<0,05). Близкие данные были получены и в других исследованиях [23].

В нашем исследовании бисопролол в относительно невысокой средней суточной дозе 3,6±1,5 мг демонстрировал хороший гипотензивный эффект у подавляющего числа пациентов. В целом по группе САД достоверно снизилось на 10,5%, ДАД на 11,8%. 93% пациентов, закончивших исследование, достигли целевого уровня АД. Результаты представленной работы сопоставимы с данными, полученными в других подобных исследованиях [24, 25]. Так, Mengden T. с соавт. установили, что при назначении оригинального бисопролола в дозах 5, 10 и 20 мг/сут САД снижалось соответственно на 10, 14 и 20% [26].

При этом необходимо отметить, что в последние годы опубликован целый ряд исследований и мета-анализов [1, 27, 28], показавших, что β-адреноблокаторы, несмотря на достоверное снижение АД и ЧСС, не уменьшали риск общей и сердечно-сосудистой смертности у больных АГ. При анализе более низкой эффективности этого класса препаратов большинство авторов [4, 29, 30] одной из основных причин называют неполный гемодинамический эффект – снижение главным образом периферического АД при отсутствии воздействия на центральное и менее выраженное влияние на жесткость магистральных сосудов. Нельзя оставить без внимания тот факт, что подавляющее большинство негативных данных относительно использования β-адреноблокаторов у больных АГ получено в исследованиях с ателололом. В мета-анализе Lindholm L.H. с соавт. был проведен отдельный анализ влияния на развитие ССО для ателолола и других β-адреноблокаторов [28]. Наиболее очевидные различия в сравнении с другими антигипертензивными агентами по риску инсульта продемонстрированы для ателолола (26%; 95%ДИ 15–38%; p<0,0001; n=56301), для β-адреноблокаторов в смешанных испытаниях раз-

личия были в 3 раза менее выражены и статистически незначимы (9%; 95%ДИ 2–21%;  $p=0,13$ ;  $n=33971$ ). Эта и другие работы [31, 32] дали основание полагать, что существенные внутриклассовые различия  $\beta$ -адреноблокаторов связаны в том числе и с особенностями их влияния на центральное давление. В исследовании REASON [30] атенолол, снижая ЦДАс ( $-8,0 \pm 16,6$  мм рт. ст.;  $p < 0,001$ ), достоверно не менял ПДА ( $+2,3 \pm 12,0$  мм рт. ст.;  $p > 0,05$ ). Связь параметров аортальной гемодинамики с развитием ССО и негативное влияние атенолола на уровень центрального давления получили подтверждение в исследовании SAFE [4]. Вполне вероятно, что положительные эффекты этого препарата, опосредованные через снижение ЧСС, нивелировались отсутствием влияния на постнагрузку ЛЖ. При этом в ряде работ с  $\beta$ -адреноблокаторами, обладающими дополнительными вазодилатирующими свойствами – дилевалолом [33], небивололом [34] и карведилолом [35] – было получено снижение параметров центрального АД. А терапия классическим  $\beta$ -адреноблокатором метопрололом сукцинатом в дозе 50–100 мг в сутки в течение 1 года не привела к снижению ни систолического, ни диастолического, ни пульсового давления в аорте [31]. В нашей работе значимое снижение периферического АД на терапии бисопрололом сочеталось со статистически значимой положительной динамикой систолического и пульсового давления в аорте. Подобные результаты были получены в исследовании Deary AJ с соавт. [36], в котором сравнивалось влияние амлодипина (5 мг), доксазина (4 мг), лизиноприла (10 мг), бисопролола (5 мг) и бендрофлюазид (2,5 мг) на периферическое и центральное АД. Исследование было плацебо-контролируемым и имело перекрестный дизайн. Все препараты достоверно снижали АД на плечевой артерии, ЦДАс достоверно не снижалось только на терапии мочегонным. Статистически значимых отличий в уровне снижения центрального давления между препаратами не было (при условии, что изменения ИА% носили разнонаправленный характер). Значение ИА% достоверно выросло на бисопрололе и достоверно снизилось на доксазине. В своей работе мы также наблюдали повышение ИА% на фоне 3-месячной терапии бисопрололом при достоверном снижении ЦДАс и ПДА. И если последние показатели определяют интегральную постнагрузку на ЛЖ (рис. 1) и доказали в целом ряде исследований прямую связь с риском развития ССО [5, 37, 38], то трактовка значения ИА% не однозначна. Он отражает вклад ретроградной волны в уровень ЦДАс [30], и данные о его влиянии на прогноз крайне противоречивы [4, 39–41]. В редакторской статье European Heart Journal Williams B. и Lacy P.S. [42] констатируют, что совокупность имеющихся в настоящее время данных не позволяет говорить о том, что оценка центрального ИА% имеет

независимое клиническое значение в дополнение к измерению периферического и центрального АД.

В уже упомянутом исследовании REASON [30] пошаговый регрессионный анализ продемонстрировал, что основным параметром, определяющим центральное АД, была СПВ, а ИА% имел второстепенное значение. Действительно, в последние годы появилось большое количество данных, показавших существование тесной зависимости между состоянием магистральных сосудов и частотой возникновения ССО, сердечно-сосудистой и общей смертностью у больных АГ [43, 44]. Эти исследования позволили рассматривать ригидность артерий эластического типа, как поражение органа-мишени при АГ. Повышение СПВкф, «золотого» стандарта оценки артериальной жесткости, более 12 м/с в настоящее время является основанием для переквалификации риска развития ССО из низкого или среднего в высокий [45, 46]. Более того, получены данные, что снижение СПВ на фоне лечения приводит к достоверному улучшению прогноза [47, 48]. В нашей группе при включении в исследование только у 10 пациентов СПВкф была 12 м/с и менее. К 3-му месяцу терапии бисопрололом их число возросло до 18 (67%). Результатом 3-месячной терапии было значимое уменьшение жесткости стенок магистральных сосудов. Достоверность этих данных подтверждает согласованность результатов, полученных разными методами – «объемная» и «классическая» сфигмография (статистически значимое уменьшение СПВп на 7,5% и СПВкф на 11,5%). Надо отметить, что бисопролол и в других исследованиях демонстрировал положительное действие на состояние сосудистой стенки [49]. Однако, как и в случае с влиянием на уровень центрального АД, нет оснований говорить о «класс-эффекте» [50]. Атенолол не снижал СПВ в экспериментальных работах [29], а в клинических получены противоречивые данные [32, 51]; негативные данные получены также и в отношении метопролола сукцината [31].

Влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на диастолическую функцию ЛЖ неоднозначно. Острая блокада симпатoadrenalовой системы может приводить к ухудшению расслабления миокарда [52]. Длительная терапия препаратами этого класса за счет удлинения периода расслабления, повышения сократительной способности предсердий и антигипертрофического действия может способствовать уменьшению диастолической дисфункции [53, 54]. Пациенты, включенные в наше исследование, имели исходно сохраненную диастолическую функцию ЛЖ, и отрицательной динамики показателей E/A и E/E' на 3-месячной терапии бисопрололом получено не было.

Следует отметить высокую степень безопасности, которая проявлялась биохимическим нейтралитетом

и минимальным набором нежелательных явлений, а также положительную оценку пациентами результатов лечения. По окончании 3 месяцев более 90% больных, включенных в исследование, высказали намерение продолжить прием подобранной терапии, что может свидетельствовать о высокой приверженности пациентов к лечению бисопрололом.

Таким образом, Нипертен показал себя как эффективное антигипертензивное средство, приводящее к значимому снижению как периферического, так и центрального давления у пациентов с мягкой и умеренной

АГ. Применение этого препарата сопровождалось выраженным ангиопротективным действием – жесткость магистральных артерий снижалась уже в первые 3 месяца лечения. Препарат снижал ЧСС, улучшая как психические, так и физические компоненты здоровья у больных АГ, а также демонстрировал хорошую переносимость. Длительная терапия приводила к улучшению качества жизни пациентов с АГ и оказывала положительное влияние на факторы, определяющие прогноз для этой категории больных – скорость пульсовой волны, пульсовое и систолическое давление в аорте.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359 (9311):995–1003.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al.; for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366 (9489):895–906.
- Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study. *Hypertension*. 1991;17 (4):579–588.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113 (9):1213–1225.
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007;50 (1):197–203.
- Кашерининов Ю.Р., Шаваров А.А., Виллеваальде С.В. и др. Качество жизни у больных гипертонической болезнью на фоне терапии рилменидином в сравнении с ателололом. *Артериальная гипертензия*. 2004;10 (4):211–213.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of anti-hypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369 (9557):201–207.
- Nuttall SL, Routledge HC, Kendall MJ. A comparison of the beta1-selectivity of three beta1-selective beta-blockers. *J Clin Pharm Ther*. 2003;28 (3):179–186.
- Белоусов Ю.Б., Вилковийский Ф.А., Леонова М.В., Маклакова Е.В. Сравнительная эффективность кардиоселективных пролонгированных β-адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Фарматека*. 2003;6 (69):59–64.
- Недогода С.В. Бисопролол в лечении артериальной гипертензии. *PMЖ*. 2011;4:192–194.
- Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al. Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement (Validation and Clinical Application Studies). *Hypertension*. 1995;26 (3):485–490
- Милягин В.А., Милягина И.В., Грекова М.В. и др. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны. *Функциональная диагностика*. 2004;4 (1):33–39.
- Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K. Validity, reproducibility and clinical significance brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res*. 2002;25 (3):359–364.
- Chen CH, Nevo E, Fetis B et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1997;95 (7):1827–1836.
- Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2000;1 (2):66–70.
- Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. – М.: Издательский дом Видар-М, 2008. – 512 с.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item short-form health survey. *Med Care*. 1992;30 (6):473–483.
- Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993;125 (4):1148–1154.
- Rambihar S, Gao P, Teo K et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Circulation*. 2010;122 (Suppl 21):A12667.
- Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;109 (5):685–692.
- Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Klocek M et al. Rilmenidine – its antihypertensive efficacy, safety and impact on quality of life in perimenopausal women with mild to moderate essential hypertension. *Blood Press*. 2006;15 (1):51–58.
- Takase B, Takeishi Y, Hirai T et al. Comparative effects of amlodipine monotherapy and combination therapy with betaxolol on cardiac autonomic nervous activity and health-related quality of life in patients with poorly controlled hypertension. *Circ J*. 2008;72 (5):764–769.
- Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., и соавт. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и obstructивными заболеваниями легких. *Терапевтический архив*, 2003;75 (8):43–47.
- Орлова Я.А., Кулев Б.Д., Цыбульская Т.В. и др. Клинические и сосудистые эффекты бетаксолола у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2006;46 (11):38–43.
- Lithell H, Weiner L, Vessby B, Nordström ML. Effects of small doses of bisoprolol on blood pressure and lipoprotein concentrations in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;44 (1):19–22.
- Mengden T, Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension. *Rev Contemp Pharmacother*. 1997;8:55–67.
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004;364 (9446):1684–1689.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366 (9496):1545–1553.
- McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension*. 2004;44 (3):305–310.

30. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME, REASON Project Coordinators, Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001;38 (4):922–926.
31. Kampus P, Serg M, Kals J et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension*. 2011;57 (6):1122–1128.
32. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens*. 2008;21 (6):663–667.
33. Kelly R, Daley J, Avolio A, O'Rourke M. Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of dilevalol in hypertension. *Hypertension*. 1989;14 (1):14–21.
34. Polónia J, Barbosa L, Silva JA, Bertoquini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with  $\beta$ -blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit*. 2010;15 (5):235–239.
35. Shah NK, Smith SM, Nichols WW et al. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL Study). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13 (12):917–924.
36. Deary AJ, Schumann AL, Murfet H et al. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103 (5):493–499.
37. Safar ME, Blacher J, Pannier B et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39 (3):735–738.
38. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens*. 2009;27 (3):461–467.
39. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31 (15):1865–1871.
40. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121 (4):505–511.
41. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S et al. High aortic augmentation index predicts mortality and cardiovascular events in men from a general population, but not in women. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 May 30
42. Williams B, Lacy PS. Central haemodynamics and clinical outcomes: going beyond brachial blood pressure? *Eur Heart J*. 2010;31 (15):1819–1822.
43. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39 (1):10–15.
44. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37 (5):1236–1241.
45. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28 (12):1462–1536.
46. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2010 г. Доступно на: <http://gipertonik.ru/files/recommendation-ag-2010.pdf>
47. Орлова Я. А., Нуралиев Э. Ю., Яровая Е. Б. и др. Снижение артериальной ригидности ассоциировано с благоприятным прогнозом у мужчин с ИБС. *Сердце*. 2009;8 (5):261–265.
48. Guerin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103 (7):987–992.
49. Asmar RG, Kerihuel JC, Girerd XJ, Safar ME. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1991;68 (1):61–64.
50. Kahonen M, Ylitalo R, Koobi T et al. Influences of nonselective, beta (1) – selective and vasodilatory beta (1) – selective beta-blockers on arterial pulse wave velocity in normotensive subjects. *Gen Pharmacol*. 2000 Oct;35 (4):219–224.
51. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2009;54 (2):409–413.
52. Caramelli B, dos Santos RD, Abensur H et al. Beta-blocker infusion did not improve left ventricular diastolic function in myocardial infarction: a Doppler echocardiography and cardiac catheterization study. *Clin Cardiol*. 1993;16 (11):809–814.
53. Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю., Лопатин Ю. М., Беленков Ю. Н. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 1995;35 (11):4–12.
54. Clements IP, Miller WL. Effect of metoprolol on rest and exercise left ventricular systolic and diastolic function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2001;141 (2):259.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 09/10/2012