

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИСОПРОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ

И.И. Есенова*, Л.Н. Лисенкер

Городская поликлиника №62 Департамента здравоохранения Москвы, Филиал №2

125083, Москва, ул. Юннатов, 12

Цель. Изучить динамику артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), симпато-вагусного равновесия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) III стадии, перенесших инсульт, на фоне терапии, основанной на бисопрололе в дозе 5-10 мг/сут.

Материал и методы. Обследовано 12 пациентов с АГ III стадии, перенесших инсульт. Возраст пациентов составил $62 \pm 7,4$ года. Всем пациентам исходно, через 14 дней и 34 дня от начала терапии проводили лабораторное обследование, суточное мониторирование АД, оценивали соотношение низкочастотных (LF) и высокочастотных (HF) составляющих спектра вариабельности сердечного ритма и среднесуточной ЧСС. Бисопролол назначали в дозе 5-10 мг/сут.

Результаты. Через 14 дней от начала лечения АД снизилось до целевого уровня у всех пациентов и сохранялось через 34 дня. Уменьшились среднесуточная ЧСС и соотношение LF/HF, достигнув оптимальных значений через 34 дня. Динамики метаболических показателей выявлено не было. Побочных эффектов не зарегистрировано.

Заключение. На фоне терапии, основанной на бисопрололе (5-10 мг/сут), с 14 дня и на протяжении исследования сохранялись целевые уровни АД, достоверно снижалась ЧСС, уменьшалась активность симпатического и росла активность парасимпатического звеньев вегетативной регуляции. Полученные эффекты позволили пациентам продолжить реабилитационную терапию, сопровождающуюся физическими нагрузками.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, бисопролол.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):421-424

Experience in the use of bisoprolol in the treatment of outpatient hypertensive patients after stroke

I.I. Esenova*, L.N. Lisenker

City clinic №62 of Moscow Health Department, Branch №2. Unnatov ul. 12, Moscow, 125083 Russia

Aim. To study the dynamics of blood pressure (BP), heart rate (HR), the sympathetic-vagal balance in patients with arterial hypertension (HT) III stage after stroke during therapy based on bisoprolol 5-10 mg/day.

Material and methods. Patients (n=12) with HT stage III with stroke history were examined. Age of the patients was 62 ± 7.4 years old. Laboratory tests, BP monitoring, evaluation of the ratio of low frequency (LF) and high frequency (HF) components of HR variability and average daily HR determination were performed in all patients at baseline, after 14 and 34 days after therapy initiation. Bisoprolol was administered at dose of 5-10 mg/day.

Results. BP decreased to the target level in all patients after 14 days of treatment and persisted through 34 days. Average daily HR and LF/HF ratio decreased, reaching the optimal values after 34 days. Significant dynamics in metabolic parameters and side effects were not found.

Conclusion. Target BP levels, a significant decrease in HR and sympathetic activity, increase in parasympathetic activity of the autonomic regulation occurred since 14-th day of therapy based on bisoprolol (5-10 mg/day). The received effects allowed patients to continue rehabilitation therapy, accompanied with physical exertion.

Key words: arterial hypertension, stroke, bisoprolol.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):421-424

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

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной летальности и ранней инвалидизации во всех возрастных группах. Распространённость этого заболевания, достигнув к 2009 г. масштабов пандемии, продолжает, по оценкам ВОЗ, расти во всем мире [1]. Второй по частоте причиной смерти и потери трудоспособности является инсульт. Больных с инфарктом миокарда и инсультом объединяет наличие в анамнезе одинаковых факторов риска возникновения заболевания.

Коррекция модифицируемых факторов риска (артериальной гипертензии (АГ), гиподинамии, курения, употребления алкоголя в больших дозах, гиперхолестеринемии, гипергликемии, избыточного веса) в настоящее время составляет основу первичной и вторичной профилактики этих наиболее значимых форм сердечно-сосудистой патологии [2].

Сведения об авторах:

Есенова Индира Ирбековна – к.м.н., зав. дневным стационаром городской поликлиники №62 ДЗ Москва, Филиал №2

Лисенкер Лидия Николаевна – к.м.н., зав. неврологическим отделением той же поликлиники

На современном этапе научного знания роль АГ в генезе атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний считается бесспорной. Повышение артериального давления (АД) через механизм дисфункции эндотелия, ремоделирование резистивных артерий, гипертрофию левого желудочка ведет к ИБС, нарастанию проявлений стенокардии. Функциональные и структурные изменения внутримозговых артерий у больных, длительно страдающих АГ, могут быть причиной разнообразных неврологических и психических расстройств, а также приводить к развитию инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения [3].

Проведенный в Великобритании мета-анализ 147 исследований, посвященных вопросам гипотензивной терапии, показал, что снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст., а диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. приводило к снижению риска ИБС на 22%, а инсульта на 41% во всех группах. Основываясь на результатах исследования, авторы делают вывод о том, что все антигипертензивные препараты снижают сердечно-сосудистый риск. Благоприятный эффект терапии зависит от достижения целевых значений АД.

Таким образом, усилия систем здравоохранения должны быть направлены на раннее выявление и лечение АГ у всех больных, при отсутствии противопоказаний [4].

Целью данной работы явилось изучение динамики показателей АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), симпато-вагусного равновесия у пациентов с АГ III стадии, очень высокого кардиоваскулярного риска, перенесших ишемический инсульт сроком давности более одного года, на фоне терапии бисопрололом вточной дозе 5-10 мг.

Материал и методы

В нерандомизированное неконтролируемое исследование включены 12 пациентов (8 мужчин, 4 женщины) АГ III стадии, в сочетании с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) 2 ст., перенесших ишемический инсульт более 1 года назад. Все пациенты поступили в дневной стационар для подбора антигипертензивной терапии.

Критерии включения: установленный диагноз АГ III стадии, перенесенный ишемический инсульт давностью более 1 года, отсутствие антигипертензивной терапии в течение 1 мес и более, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: декомпенсация сахарного диабета, тяжелое течение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, нарушения сердечного ритма (выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II-III ст., синоатриальная блокада).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Всем больным было проведено количественное определение показателей, отражающих состояние липидного спектра сыворотки крови [общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), глюкозы, офисное измерение АД, ЭКГ, у части проводилось ЭХО-КГ, исследование глазного дна. Состояние симпато-вагусного равновесия оценивали по соотношению низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) составляющих спектра вариабельности сердечного ритма и среднесуточной ЧСС, которые анализировали по результатам суточного мониторирования ЭКГ. Степень ожирения оценивали по индексу массы тела.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Обследование пациентов проводилось исходно, через 14 дней терапии в условиях дневного стационара и последующие 20 дней амбулаторного лечения в отделении реабилитации.

Бисопролол (Бисогамма®, Верваг Фарма, Германия) назначался всем пациентам в начальной дозе 5 мг р/сут. Увеличение до 10 мг/сут проводили через 7 дней от начала терапии при сохранении уровня АД > 140/90 мм

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных лиц

Возраст, лет	62±7,4
Мужской пол, n (%)	12 (66,7%)
Возраст, лет	62±7,4
Курение (до 20 сигарет/сут), n (%)	7 (58,3)
ИМТ, кг/м ²	32,1±3,7
САД, мм рт.ст.	154,6±11,6
ДАД, мм рт.ст.	96±6,8
ЧСС _{сут} , уд/мин	79±12,4
LF/НФ	2,8±0,96
ХС, ммоль/л	4,4±2,2
ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,8
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,6±0,85
Данные представлены в виде М±m, если не указано иное	
ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД;	
ЧСС _{сут} – среднесуточная частота сердечных сокращений; ХС – холестерин;	
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	

рт.ст. В случае недостаточной эффективности бисопролола через 14 дней лечения допускалось дополнительное назначение ингибитора АПФ лизиноприла (Лизигамма®, Верваг Фарма, Германия) в начальной дозе 5 мг/сут с последующим увеличением дозы препарата при необходимости до 10 мг/сут.

В качестве сопутствующей терапии все пациенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты и статины.

Полученные результаты были представлены в виде средней (М) и стандартной ошибки среднего (m). Оценка достоверности нормально распределенных признаков выполнена с помощью парного критерия Стьюдента. Различия между показателями считали статистически значимыми при уровне p<0,05.

Результаты

До начала терапии САД в группе наблюдения составило 154,6±11,6 мм рт.ст., ДАД – 96±6,8 мм рт.ст. У двух пациенток до начала исследования на протяжении 2-3 визитов регистрировалось АД ≥ 160/100 мм рт.ст.

Средний уровень глюкозы сыворотки крови соответствовал нормальным значениям (табл. 2).

Через 7 дней терапии у 6 пациентов (3 мужчин, 3 женщин) на фоне терапии бисопрололом 5 мг/сут сохранялись значения САД > 140 мм рт.ст., ДАД > 90 мм рт.ст. при ЧСС 70±6,8 уд/мин, что стало причиной увеличения дозы бисопролола до 10 мг/сут. У одной пациентки через 7 дней лечения на фоне урежения ЧСС до 60 уд в мин сохранялись повышенные значения АД (САД = 148 мм рт.ст., ДАД = 96 мм рт.ст.), что стало причиной добавления лизиноприла в дозе 5 мг/сут.

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов

Параметр	Исходно	Через 14 дней	Через 34 дня
САД, мм рт.ст.	154,6±11,6	138,4±6,5*	135,6±4,7*
ДАД, мм рт.ст.	96±6,8	88±3,2*	85±4,2*
ЧССсут, уд/мин	89±8,4	68±7,6*	64±4,8*
LF/HF	2,8±0,96	2,4±0,86*	1,9±0,66*
ХС, ммоль/л	4,4±2,2	4,8±2,6	4,6±2,2
ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,8	2,8±0,8	2,8±0,6
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,6±0,85	5,8±0,82	5,4±0,86

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением
САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧССсут – среднесуточная частота сердечных сокращений; ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

Таким образом, с 7 дня терапии среднесуточная доза бисопролола в группе наблюдения составила $7,7 \pm 2,5$ мг/сут. В одном случае была назначена комбинация бисопролола 5 мг/сут и лизиноприла 5 мг/сут.

Через 14 дней терапии у всех пациентов отмечалось значимое снижение САД и ДАД ($p < 0,05$; табл. 2) с преимущественным достижением значений высокого нормального АД. Также отмечена значимая динамика ЧСС ($p < 0,05$), отношения LF/HF ($p < 0,05$). Оценка динамики показателей липидного спектра (ОХ, ЛПНП) и глюкозы сыворотки крови не выявила значимых отличий от исходных значений ($p > 0,05$).

Через 34 дня от начала лечения у всех пациентов сохранялось значимое снижение САД и ДАД ($p < 0,05$; табл. 2) со стойким достижением целевых значений АД. Динамика параметров сердечного ритма сохраняла прежние тенденции, достигая нормальных значений. Оценка динамики показателей липидного спектра и глюкозы сыворотки крови не выявила значимых отличий ($p > 0,05$). За все время наблюдения побочных эффектов терапии выявлено не было.

Обсуждение

До начала лечения преобладали пациенты с АГ 1 степени [5], а среднесуточная ЧСС составляла $89 \pm 8,4$ уд/мин. В сочетании с преобладанием волн низкой частоты в общей мощности спектра LF/HF это расценивалось как повышение степени активации симпатической нервной системы у этой категории пациентов [6, 7] и объясняло начало антигипертензивной терапии с бисопролола. Нормальные показатели липидного спектра крови, по нашему мнению, были результатом предшествующей терапии статинами.

На фоне 14-дневного приема бисопролола в дозе 5-10 мг/сут уровень АД значимо снизился и достиг пределов высокого нормального АД.

После выписки из дневного стационара, продолжая антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую терапию, пациенты поступали в реабилитационное отделение, где проходили индивидуальную программу реабилитации в зависимости от по-

казаний, включавшую в себя кинезотерапию (механотерапия, лечебная физкультура, массаж), физиотерапию, рефлексотерапию, мануальную терапию, психокоррекцию в течение 20 дней. В процессе реабилитационной терапии врачами ежедневно оценивалась эффективность медикаментозной терапии (по уровню АД и ЧСС, измеренных в ходе физикального обследования) и безопасность (по наличию и степени выраженности побочных эффектов медикаментозного лечения). Случаев, требующих коррекции медикаментозной терапии, выявлено не было. После завершения терапии в условиях реабилитационного отделения пациенты направлялись в дневной стационар для очередного обследования с целью оценки динамики изучаемых параметров.

По результатам наблюдения через 34 дня от старта терапии у всех без исключения пациентов сохранялись достигнутые целевые значения АД. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности проводимой в ходе исследования терапии с включением бисопролола у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска в условиях краткосрочной терапии, что согласуется с данными литературы [8-10].

Среднесуточная ЧСС значимо снизилась на фоне проводимого лечения, при этом чрезмерного урежения ЧСС в исследовании отмечено не было. Также значимо уменьшилось соотношение LF/HF, что подтвердило способность бисопролола не только уменьшать чрезмерную стимуляцию симпатической нервной системы, но и восстанавливать вегетативное равновесие, что было описано ранее [11, 12].

Исходно средний уровень показателей липидного спектра сыворотки крови (ОХ, ЛПНП) не превышал референсных значений, что можно было расценивать как положительный результат предшествующей гиполипидемической терапии статинами в группе исследования. На фоне применения бисопролола в дозе 5-10 мг/сут значимого изменения параметров липидного обмена и глюкозы в сыворотке крови выявлено не было, что может говорить об отсутствии значимого влияния данного препарата на изучаемые показатели, что под-

тверждалось ранее в ряде исследований [13, 14]. Следует, однако, отметить, что ограниченный спектр изучаемых в исследовании биохимических показателей и краткосрочность наблюдения не позволяют в полной мере судить о метаболической нейтральности изучаемого препарата.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что на фоне антигипертензивной терапии, основанной на бисопрололе (Бисогамма®) в дозе 5-10 мг/сут, целевые значения АД были достигнуты в течение 14 дней и стабильно сохранялись весь период наблюдения. Проводимое лечение также позволило значимо снизить ЧСС, активность симпатического звена вегетативной регу-

ляции, при этом росла активность парасимпатического звена. Полученные эффекты терапии позволили пройти реабилитационный этап, сопровождающийся физическими нагрузками.

Ограничения исследования. При интерпретации результатов данной работы следует принимать во внимание нерандомизированный и неконтролируемый характер исследования, малое число включенных в него пациентов и краткосрочность наблюдения, что, несомненно, способно оказать влияние на конечные результаты.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Schunemann H.J., Oxman A.D., Brozek J. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336:1106-10.
- Duplyakov DV, Popova IV. Rosuvastatin in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Attending Physician* 2012; (2): 29-31. Russian (Дупляков Д.В., Попова И.В. Розувастатин в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечащий Врач* 2012; (2): 29-31).
- Lupanov VP. Combination therapy in patients with ischemic heart disease and hypertension. *Attending Physician* 2007; (3): 19-25. Russian (Лупанов В.П. Комбинированная терапия больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Лечащий врач* 2007; (3): 19-25).
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). *Sistemnie Giper-tensii* 2010 (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; (3): 5-26).
- Palatini P. Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: the effect of anti-hypertensive drugs. *Drugs* 1999; 57: 713-24.
- CIBIS II Investigators and committers. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- Britov AN. Role cardioselective β -blocker (bisoprolol) in the treatment of patients with arterial hypertension associated with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005; 3: 104-10. Russian (Бритов А.Н. Роль кардиоселективного β -адреноблокатора (бисопролола) в лечении больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2005; 3: 104-10).
- Lukina YuV, Martsevich SYu. Bisoprolol is highly selective beta-blocker with evidence-based medicine. *Ration Pharmacother Cardiol* 2010; 6 (1): 103-7. Russian (Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2010; 6(1): 103-7).
- The efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *National Guidelines. Ration Pharmacother Cardiol* 2011; 7 (5): 2-72. Russian (Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Национальные Рекомендации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2011; 7(5): 2-72).
- Maggioni A.P., Sinagra G., Opasich C. et al. Beta blockers in patients with congestive heart failure: guided use in clinical practice Investigators. Treatment of chronic heart failure with beta adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. *Heart* 2003; 89(3): 299-305.
- Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG et al. Heart rate and mortality from cardiovascular diseases in Russian men and women. Results of an epidemiological study. *Cardiology* 2005; (10): 45-50. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. *Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология* 2005; (10): 45-50).
- Shilov AM. Beta-blocker of the second generation in the practice of the treatment of hypertension. *Farmateka* 2008; (8): 44-6. Russian (Шилов А.М. Бета-блокатор второго поколения в практике лечения артериальной гипертензии. *Фарматека* 2008; (8): 44-6).
- Owada A, Suda S, Hata T, et al. The effect of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001;23: 305-16.

Поступила: 21.08.2014

Принята в печать: 28.08.2014