

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2

**БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ
СОЧЕТАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
ПАТОЛОГИИ И КОРРЕКЦИИ
РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫХ
ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Самородская Наталья Анатольевна, к.м.н.
*МУЗ Городская больница № 2 «КМЛДО»,
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Компаниец Ольга Геннадьевна, к.м.н.
*МУЗ Городская больница № 2 «КМЛДО»,
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Иванчура Галина Сергеевна
*МУЗ Городская больница № 2 «КМЛДО»,
Краснодар, Россия*

Пономарева Ася Игоревна – д. м. н., профессор
*МУЗ Городская больница № 2 «КМЛДО»,
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Лечение атенололом пациентов с гипертонической болезнью сопровождалось ухудшением регуляторно-адаптивных возможностей организма, что проявилось в уменьшении ширины диапазона синхронизации сердечного и дыхательного ритмов, увеличении длительности развития синхронизации на минимальной границе. Указанные изменения регистрировались как в острой фармакологической пробе, так и через четыре недели и шесть месяцев приема препарата, несмотря на достижение целевых цифр артериального давления. Небиволол улучшил адаптивность, расширяя диапазон сердечно-дыхательного синхронизма без изменения длительности развития на минимальной границе.

Ключевые слова: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ, НЕБИВОЛОЛ, АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ, АТЕНОЛОЛ, СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНЫЙ СИНХРОНИЗМ

UDC 616.12-008.331.1-085.225.2

**BETA-BLOCKERS IS IN TREATMENT
CARDIOVASCULAR DISEASE AND
CHANGING FUNCTIONAL AND ADAPTIVE
ABILITIES OF PATIENTS WITH ARTERIAL
HYPERTENSION**

Samorodskaya Natalya Anatolievna, MD
*City Hospital № 2 Krasnodar, Russia
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

Kompaniets Olga Gennadievna, MD
*City Hospital № 2 Krasnodar, Russia
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

Ivanchura Galina Sergeevna
City Hospital № 2 Krasnodar, Russia

Ponomareva Asya Igorevna – MD, prof.
*City Hospital № 2 Krasnodar, Russia
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

Atenolol therapy impaired the functional and adaptive abilities of patients with arterial hypertension, that was revealed in decreasing of cardiorespiratory synchronisation range of cardiac and respiratory rhythms, and increase of duration of synchronisation development at the minimal limit of synchronization range. The changes noted were observed during as acute pharmacological test, as after four weeks and six months of treatment, despite of achievement of normal arterial pressure. Nebivolol improved the functional and adaptive abilities of patients that was revealed in increasing of cardiorespiratory synchronisation range of cardiac and respiratory rhythms without change of development duration at the minimum limit of synchronization range.

Keywords: ARTERIAL HYPERTENSION, NEBIVOLOL, ANTIHYPERTENSIVE EFFECT, ATENOLOL, CARDIORESPIRATORY SYNCHRONISATION

Согласно национальным и европейским рекомендациям, для эффективной антигипертензивной терапии возможно применение нескольких клинико-фармакологических групп лекарственных средств, как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных схем. В тоже время, в связи с различием в фармакодинамике антигипертензивные препараты обладают преимуществами или недостатками при использовании в сочетанной патологии [4,10]. Наибольшее количество показаний имеют бета-адреноблокаторы [9]. Они являются типичными антигипертензивными средствами за счет отрицательного хронотропного и инотропного эффектов и обладают антиангинальным действием, снижая потребность миокарда в кислороде. Являясь вторым классом антиаритмиков в соответствии с классификацией, бета-адреноблокаторы профилактируют и купируют тахиформы нарушения ритма, как суправентрикулярной, так и желудочковой локализации. Антигипертензивные препараты принимаются постоянно, в связи, с чем представляет интерес изучение их эффективности в отношении влияния на регуляторно-адаптивный статус.

Целью исследования явилось изучение динамики сердечно-дыхательной синхронизации на фоне приема бета-адреноблокаторов как маркера адаптивности у пациентов с артериальной гипертензией.

Методы исследования. В двух сопоставимых по основным показателям группах пациентов с 1-2-й степенью ГБ исследовалось влияние низкоселективного бета1-адреноблокатора атенолола (группа №1, 68 человек) и высокоселективного бета1-адреноблокатора небиволола (гр №2, 72 человека) на параметры гемодинамики и состояние регуляторно-адаптивного статуса, который оценивался методом сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) по В.М.Покровскому [5,6,12]. Преимуществом метода является возможность количественной оценки взаимодействия двух важнейших вегетативных функций – сердечной и дыхательной [7].

Показатели СДС регистрировались исходно, на максимуме действия препаратов в острой пробе, через четыре недели приема препаратов и через 6 месяцев. В данной статье представлены результаты сопоставления параметров пробы СДС и АД при исходном состоянии и через шесть месяцев в подгруппах пациентов, достигших целевого уровня АД. Для выявления сердечно-дыхательного синхронизма одновременно регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во втором классическом отведении по Эйнтховену, пневмограмму (ПГ) и отметки вспышки лампы фотостимулятора, частота которых регулировалась исследователем. После регистрации в исходном состоянии ЭКГ и ПГ пациенту предлагали дышать в такт вспышкам фотостимулятора, частота которых регулировалась исследователем. Сопоставление синхронной записи ЭКГ, ПГ и отметки фотостимулятора позволяли фиксировать наступление сердечно-дыхательного синхронизма и исследовать его параметры. Продолжительность каждой пробы составляла 30-60 секунд. При первой пробе задавалась частота вспышек лампы фотостимулятора на 5-7% ниже исходного ритма. Через несколько минут после окончания первой пробы, необходимых пациенту для восстановления частоты сердцебиений и дыхания на исходном уровне, пробы повторялись с последующим 5%-ным ростом частоты вспышек фотостимулятора. Пробы проводились до наступления СДС - состояния, при котором каждому дыхательному циклу соответствует одно сердечное сокращение. Получение сердечно-дыхательного синхронизма возможно в определенном диапазоне, индивидуальном для каждого пациента. Нами анализировались следующие параметры СДС:

а) Минимальная граница диапазона – минимальная частота вспышек лампы фотостимулятора и, соответственно, частота дыханий в такт им, при которой впервые формировался СДС.

б) Максимальная граница диапазона – максимальный ритм дыханий

в ответ на фотостимуляцию, при котором СДС еще проявлялся, а при его превышении синхронизм утрачивался.

Минимальная и максимальная границы диапазона синхронизации выражались количеством синхронных кардиореспираторных циклов в минуту.

в) Диапазон синхронизации – разница между синхронизированными частотами сердцебиения и дыхания на максимальной и минимальной границах СДС, выражалась количеством синхронных кардиореспираторных циклов в минуту.

д) Разность между минимальной границей СДС и исходной ЧСС. Этот параметр определялся разностью между минимальной границей СДС и исходной ЧСС. Выражался в кардиоциклах.

е) Длительность развития СДС на минимальной и максимальной границах диапазона, т.е. скорость его развития от начала пробы до устойчивого формирования СДС на минимальной и максимальной границах диапазона синхронизации соответственно, выраженное в количестве кардиоциклов.

Ранее неоднократно доказана наиболее информативная роль параметров длительности развития СДС на минимальной границе и ширины диапазона СДС [6, 7, 12].

Полученные результаты статистически обработаны с использованием пакета программы EXCEL 2000 и пакета прикладных программ STATISTICA, версия 6,0 по общепринятым рекомендациям [8].

Результаты и обсуждение. В соответствии с задачами исследования для исключения влияния повышенного АД, нестабильной гемодинамики на регуляторно-адаптивный статус в данной статье приводится анализ результатов, полученных у пациентов, достигших целевого уровня АД. Динамика параметров пробы СДС и гемодинамики на фоне приема атенолола предоставлена в таб. 1.

Длительность развития синхронизации в острой пробе на минимальной границе увеличилась на 26 %, через месяц - на 34 %, на максимальной границе соответственно на 19,3 % и 42,6 %. При однократном приеме атенолол уменьшил ширину диапазона на 36 %; после четырех недель – на 44,5 % в сравнении с исходным значением.

Полученные нами данные свидетельствуют о негативном действии атенолола на адаптивность на всех этапах исследования. Атенолол является низкоселективным БАБ с относительно коротким периодом полувыведения [1,2,7]. Индекс его селективности составляет 5,7. Возникает вопрос: можно ли экстраполировать данные, полученные в отношении атенолола, на класс в целом? Атенолол отличается способностью воздействовать на оба типа β -адренорецепторов, что приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления за счет влияния на β_2 -адренорецепторы. Этим фактом в литературе нередко объясняют негативные результаты ряда многоцентровых плацебо контролируемых исследований [11, 13-15].

Таблица 1 - Динамика параметров сердечно-дыхательного синхронизма у больных гипертонической болезнью до и после приема атенолола

Параметры СДС	До лечения	В острой пробе	Через 4 недели приема	Через 6 месяцев приема
САД плеч., мм рт. ст.	159,4	146,2****	133,4*****	134,7*****
ДАД плеч., мм рт. ст.	90,3	85,7***	87,7****	84,8***
ПД плеч., мм рт. ст.	69,1	60,5**	45,7***	49,9***
ЧСС, уд./мин	77,5	69,4**	66,7***	65,9**
Минимальная граница СДС (синхронные кардиореспираторные циклы в минуту)	85,4±2,1	77,1±2,6***	72,7±2,9***	73,6±4,2*****
Максимальная граница СДС (синхронные кардиореспираторные циклы в минуту)	94,8±2,7	93,1±2,1	78,0±2,6**	78,7±3,1**
Диапазон синхронизации	9,4±0,9	6,0±0,3*****	5,3±0,4*****	5,1±0,7*****
Длительность развития СДС на минимальной границе (КЦ)	11,7±2,8	14,7±2,1**	15,0±1,9*	16,1±2,2*
Длительность развития СДС на максимальной границе (КЦ)	14,9±2,7	18,0±2,6**	21,8±2,9**	22,1±3,9**
Разность между минимальной СДС и исходной ЧСС (КЦ)	7,9±2,0	7,7±0,9	6,0±2,2*	7,7±1,3

Примечание:

САД – систолическое артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ПД – пульсовое давление

*- отличие от показателей до лечения достоверно ($P < 0,05$)

** - отличие от показателей до лечения достоверно ($P < 0,01$)

*** - отличие от показателей до лечения достоверно ($P < 0,001$)

**** - отличие от показателей до лечения достоверно ($P < 0,0001$)

***** - отличие от показателей до лечения достоверно ($P < 0,00001$)

Центральное АД тесно связано с жесткостью сосудистой стенки и скоростью пульсовой волны, что в свою очередь может влиять на сердечно-сосудистые риски. Поэтому не исключается влияние атенолола, препарата с низкой селективностью, на полученные результаты. В сравнении с атенололом небиволол имеет длительный период полувыведения, высокую селективность [3]. Небиволол расширил диапазон через месяц приема на 4,7 % ($p < 0,01$), через 6 месяцев - на 39,5% ($p < 0,01$) без изменения длительности развития СДС на минимальной границе, что свидетельствует об улучшении регуляторно-адаптивного статуса у пациентов с гипертензивной болезнью на фоне селективной блокады бета-адренорецепторов. Интересно отметить, что достоверно более выраженный эффект вызвал прием небиволола у пациентов с исходной симпатикотонией.

Таким образом, атенолол значительно уступает небивололу не только по фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, но и по влиянию на регуляторно-адаптивный статус пациентов с артериальной гипертензией. Эти факты являются важными с точки зрения широкого применения в реальной клинической практике бета-адреноблокаторов при сочетанной патологии. В дальнейшем перспективно изучение комбинаций различных клинико-фармакологических групп лекарственных средств при изолированной и комбинированной сердечно-сосудистой патологии.

Литература

1. *Кукес В.Г., Стародубцев А.К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия: учеб./ под ред. В.Г. Кукеса А.К. Стародубцева. – 2-е изд., испр.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 640 с.
2. *Маколкин В.И.* beta-Адреноблокаторы при лечении артериальной гипертонии: мнение эксперта. Справочник поликлинического врача. *Consilium medicum.* – 2007. – Т. 5, №1.
3. *Овчаренко С.И.* Применение суперселективного бета-адреноблокатора небиволола у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом / С.И.Овчаренко, И.В.Литвинова, В.И.Маколкин // *Рос. кардиол. журн.* – 2006. – Т. 2, № 58. – С. 78 – 82.
4. *Оганов Р.Г.* Национальные рекомендации. Сборник под ред. Р.Г.Оганова.- 3-е издание. – М.: Силиция-Полиграф, 2010. – 592 с.
5. *Покровский В.М.* Физиология человека. Учебник / Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2007. – 656 с.: ил.: [2] л. ил. – (Учеб. лит. Для студ. мед. вузов).
6. *Покровский В.М., Абушкевич В.Г.* и др. Сердечно-дыхательный синхронизм у человека / В.М.Покровский, В.Г.Абушкевич [и др.] // *Физиология человека.* – 2002. – Т. 28. № 6. – С. 101 – 103.
7. *Покровский В.М.* Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. – Краснодар.- Издательство «Краснодарские известия». - 2010 - 244 с.
8. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е издание. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XI. – М.: Эхо, 2010. – 896 с.
10. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
11. *Lindholm LH, Ibsen H, Dahlot B et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
12. *Pokrovskii V.M.* Cardiorespiratory Synchronization. Human / V.M. Pokrovskii, V.G.Abushkevich, I.I.Borisova [et al.] // *Physiology.* – 2002. – V. 28. № 6. – P. 728 – 731. Translated from *Fiziologiya Cheloveka.* – V. 28. № 6. – P. 116 – 119.
13. *Sever PS, Dahlof B, 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 (ASCOT–BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
14. *Law MR, Morris JK, Wald NJ.* Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of the 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: 1665–83.
15. *Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT et al.* Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J Hypertens* 2007; 25: 1499–505.