М.П. САВЕНКОВ¹, С.Н. ИВАНОВ², З.В. ПОСТНИКОВА², М.Н. ПАЛКИН¹, С.В. ИВАНОВА², М.В. БОРЩЕВСКАЯ¹, И.Н. ОКУНЕВА¹, Л.А. СОЛОМОНОВА¹, А.М. САВЕНКОВА¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Госпиталь ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения г. Москвы

ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-БЛОКАТОРА БИСОПРОЛОЛ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПОВЫШЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН НА ФОНЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ

Проведенное исследование посвящено проблеме артериальной гипертензии (АГ), развивающейся с возрастом у женщин с идиопатической артериальной гипотонией (ИАГ).

При обследовании 650 женщин-врачей выявлена большая частота ИАГ (до 24,8%), сопровождавшаяся в каждом втором-третьем случае периодическим повышением АД с клинической дисциркуляторной симптоматикой. Важная роль в предупреждении АГ на фоне ИАГ отводится терапии бета-блокаторами, в частности бисопрололу. Проведенное у 27 женщин суточное мониторирование АД показало, что для предупреждения повышения АД на фоне ИАГ целесообразно подбирать дозу бисопролола начиная с 2,5 мг, увеличивая ее по мере необходимости под контролем АД, ЧСС и клинической симптоматики. Наиболее выраженные гемодинамические изменения происходили на фоне приема бисопролола в дозе 5 мг. Вместе с тем почти трехкратное увеличение эпизодов гипотонии (гипотонического индекса) и, вероятно, связанное с этим повышение вариабельности САД свидетельствовали о нежелательном чрезмерном действии препарата. Уменьшение дозировки бисопролола до 2,5 мг/сут сопровождалось почти трехкратным снижением гипотонического индекса и двукратным снижением вариабельности АД. Перечисленные изменения происходили на фоне более мягких антигипертензивного и пульсурежающего эффектов без ущерба для положительной динамики со стороны клинической симптоматики. Снижение дозы бисопролола при титровании терапевтического эффекта препарата уменьшает риск развития побочных реакций и улучшает приверженность женщин с лабильным АД к лечению.

Ключевые слова: идиопатическая артериальная гипотония, артериальное давление, бета-блокаторы, бисопролол.

M. P. SAVENKOV¹, S.N. IVANOV², Z.V. POSTNIKOVA², M.N. PALKIN¹, S.V. IVANOVA², M.V. BORSHEVSKAYA¹, I.N. OKUNEVA¹, L.A. SOLOMONOVA¹, A.M. SAVENKOVA¹

¹FSEI HE Pirogov Russian Scientific and Research Medical University;

²SBHI War Veteran Hospital No. 2 of Moscow Healthcare Department

THE USE OF BETA-BLOCKER BISOPROLOL FOR THE PREVENTION OF HIGH BLOOD PRESSURE IN WOMEN WITH IDIOPATHIC ARTERIAL HYPOTENSION/

This study is devoted to the problem of arterial hypertension (AH), developing with age in women with idiopathic arterial hypotension (IAH). In the survey of 650 women doctors revealed the high frequency of IAH (up to 24,8%), accompanied by every second or third case of periodic increase in blood pressure with clinical vascular symptoms. An important role in the prevention of hypertension on the background of IAH given to therapy with beta blockers, in particular, bisoprolol. Conducted in 27 women daily monitoring of blood pressure showed that, to prevent the increase in BP in the background of the IAH, it is advisable to choose the starting dose of bisoprolol 2.5 mg, increasing it as needed under the control of blood pressure, heart rate and clinical symptoms. The most pronounced hemodynamic changes have occurred in patients receiving bisoprolol dose of 5 mg. however, almost a threefold increase in episodes of hypotension (hypotonic index) and is probably associated with increasing variability of systolic AP, was regarded as unwanted excessive effect of the drug. Reducing the dosage of bisoprolol to 2.5 mg/day was accompanied by an almost threefold decrease in hypotonic index and two-time decrease in BP variability. These changes occurred against the backdrop of milder antihypertensive effects and pulseraduction without any negative influence on positive clinical dynamics. A reduction in the dose of bisoprolol during the titration of therapeutic effect lowered the risk of side reactions and improves the adherence of women with labile AD to treatment.

Keywords: idiopathic arterial hypotension, arterial pressure, beta-blockers, bisoprolol.

Практическому врачу достаточно часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда у женщин на фоне исходной идиопатической артериальной гипотонии (ИАГ) с возрастом начинается повышаться артериальное давление (АД), сопровождающееся даже при незначительной гипертензии развитием клинической, вплоть до кризовой, симптоматики и снижением качества жизни. Для обозначения таких резких

колебаний АД ранее использовались термины «вегетососудистая дистония» или «нейроциркуляторная дистония» с соответствующим типом изменения АД. В настоящее время эти диагнозы не нашли своего отражения в современной международной классификации болезней, однако патогенетическая основа обоих терминов, указывающая на симпатическую дисрегуляторную природу гипертензии и необходимость применения бета-блока-

торов для ее коррекции, сохраняет несомненную актуальность.

Значительно более активное изучение артериальной гипертензии (АГ), отодвинуло на второй план проблемы артериальной гипотонии, которые в большей степени касаются женской половины населения. До настоящего времени остаются не до конца ясными реальная распространенность, последствия, механизмы развития и особенности лечения этой патологии. Приходится констатировать, что за последние два десятилетия со времени публикации работы Р. Owens и Е. O'Brien (1996) с красноречивым названием «Гипотония забытая: болезнь?» (Hypotension: a forgotten illness?) мало что изменилось в отношении к пониженному АД на практике. Артериальная гипотония приобретает особую актуальность в связи с тем, что в большинстве случаев последняя с возрастом переходит в АГ, и на этой стадии имеет целый ряд особенностей в лечении, в частности связанном с применением бета-адреноблокаторов.

Значительно более активное изучение артериальной гипертензии отодвинуло на второй план проблемы артериальной гипотонии, которые в большей степени касаются женской половины населения. До настоящего времени остаются не до конца ясными реальная распространенность, последствия, механизмы развития и особенности лечения этой патологии

За период с 1995 по 2015 г. нами была проведена серия исследований, направленных на определение распространенности артериальной гипотонии, у женщин, оценку частоты и механизмов ее трансформации в артериальную гипертензию, а также выявление особенностей антигипертензивной терапии в этом периоде.

При скрининговом обследовании (самоизмерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) утром после сна лежа и при вставании в положении сидя) 650 женщин-врачей, проходивших обучение в системе дополнительного профессионального образования на кафедре клинической функциональной диагностики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, частота выявления артериальной гипотонии (систолическое АД (САД) лежа ≤ 100 мм рт. ст. и прирост АД при переходе после сна в вертикальное положение ≤ 10 мм рт. ст.) варьировала от 24,8% у женщин в возрасте от 25 до 40 лет до 8,6% у женщин в возрасте более 60 лет (в среднем 14,5%). В большинстве случаев у женщин с гипотонией имелись конституциональные особенности в виде пониженной мышечной и общей массы тела. Периоды значительного повышения АД на фоне гипотонии (САД ≥ 130 мм рт. ст.) имелись у 33,2% женщин в возрасте до 40 лет и у 78,4% женщин в возрасте более 60 лет (в среднем 56,4%). С возрастом отмечено увеличение частоты периодов повышения АД. Таким образом, ИАГ в сочетании с эпизодической АГ является достаточно распространенной клинической ситуацией, требующей особого внимания.

Проведенное по общепринятой методике (интервалы измерения АД днем – 15 минут, ночью – 30 минут) суточное мониторирование АД (СМАД) у 46 женщин с ИАГ выявило по сравнению с рандомизированной по полу и возрасту группой нормотоников снижение средних суточных, дневных и ночных показателей САД и ДАД (диастолическое АД) в диапазоне 78–89% и увеличение аналогичных показателей со стороны ЧСС на 7–10%. Снижение АД и склонность к тахикардии сопровождалась увеличением вариабельности АД (САД на 8–10%, ДАД на 15–18% и ЧСС на 16,5–20,1%). На рисунке 1 представлена динамика вариабельности АД и ЧСС у рандомизированных по полу и возрасту пациентов с нормальным, пониженным и повышенным ($n = 42$) АД.

Однонаправленная динамика вариабельности АД и ЧСС при ИАГ свидетельствует о ведущей роли частотного механизма в поддержании АД. Последнее необходимо учитывать при коррекции артериальной гипертензии, при которой вариабельность ЧСС возрастает более значительно и требует медикаментозной коррекции. На практике для этих целей применяются бета-блокаторы. Среди последних широкое распространение получил препарат бисопролол, который обладает целым рядом терапевтических преимуществ как по эффективности, так и безопасности благодаря своей высокой кардиоселективности и длительности действия. Для достижения антигипертензивного эффекта обычно применяется суточная дозировка бисопролола 5–10 мг, при этом достигается значительный пульсурежающий эффект. В случае развития гипертензии на фоне ИАГ этот эффект может быть чрезмерным и приводить не только к коррекции гипертензии, но и нежелательному увеличению гипотензии. В этой связи особую актуальность приобретает изучение возможности применения низких дозировок бисопролола 2,5 мг и менее в целях более безопасной профилактики АГ при ИАГ. Для разрешения этого вопроса нами было обследовано 27 женщин в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст $54,3 \pm 5,7$ года) с ИАГ и периодическим повышением АД ≥ 140 мм рт. ст. Больные обследовались с помощью СМАД в период повышения АД, а также еще дважды после 2-недельных циклов последовательного применения бисопролола в дозировках 5 и 2,5 мг. Результаты лечения представлены в таблице.

Рисунок 1. Вариабельность АД по данным СМАД у пациентов с нормальным АД, артериальной гипотонией

Таблица. Изменение показателей СМАД у женщин с АГ на фоне ИАГ при применении бисопролола в дозах 5,0 и 2,5 мг

Показатели			ИАГ+АГ (n = 27)	Доза бисопролола	
				5 мг	2,5мг
АД _{ср.} (мм рт. ст.)	день	САД	132±17	121±19*	124±11*
		ДАД	79±11	72±14*	75±9
	ночь	САД	120±22	108±15	112±9
		ДАД	63±11	60±9	61±9
	сутки	САД	124±16	115±18*	122±10
		ДАД	73±12	67±10*	68±9*
Вариабельность		САД	21±3,4	28±5,1*	14±2,2*
		ДАД	13±1,6	15±1,9	11±1,4
		ЧСС	18±1,9	14±1,1*	14±1,3*
Гипертонический индекс			32±7,5	18±10,3*	23±6,1*
Гипотонический индекс			12±3,7	37±7,1*	11±1,8
ЧСС (уд/мин)	день	79±14	71±9*	76±11	
	ночь	69±9	61±8*	64±8	
	сутки	74±14	66±7*	71±9	

* Статистически достоверное изменение показателя относительно такового до лечения.

* Статистически достоверное изменение показателя относительно такового до лечения.

Исходные показатели СМАД в обследованной группе больных с АГ на фоне ИАГ отличались от таковых у пациентов с «чистой» ИАГ. Благодаря периодам с повышенным АД средние суточные, дневные и ночные показатели не оказались сниженными и даже были несколько выше нормы (табл.). На сочетание повышенного и пониженного АД указывало наличие высокого гипотонического и гипертонического индексов. Более значительное увеличение последнего свидетельствовало о достаточно высоком уровне трансформации артериальной гипотонии в гипертонию. Значительное увеличение variability ЧСС, и особенно систолического давления, указывало на лабильный характер гемодинамических изменений и во многом объясняло наличие у пациентов таких клинических проявлений, как головные боли, ощущение внутреннего беспокойства, повышенное сердцебиение, чувство нехватки воздуха, тошнота, и других симптомов повышенного симпатического тонуса. На фоне применения бисопролола происходило значительное улучшение клинической симптоматики, уменьшение гипертензивной реакции и урежение пульса.

Наиболее выраженные гемодинамические изменения происходили на фоне приема бисопролола в дозе 5 мг (табл.). Вместе с тем почти трехкратное увеличение эпизодов гипотонии (гипотонического индекса) и, вероятно, связанное с этим повышение variability САД (табл.) свидетельствовали о нежелательном чрезмерном действии препарата. Уменьшение дозировки бисопролола до

2,5 мг/сут сопровождалось почти трехкратным снижением гипотонического индекса и двукратным снижением variability АД (табл., рис. 2). Перечисленные изменения происходили на фоне более мягких антигипертензивного и пульсурежающего эффектов без ущерба для положительной динамики со стороны клинической симптоматики.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для предупреждения повышения АД на фоне ИАГ целесообразно подбирать дозу бисопролола начиная с 2,5 мг, увеличивая ее по мере необходимости под контролем АД, ЧСС и клинической симптоматики. При таком подходе к лечению обеспечивается как эффективность, так и максимальная безопасность.

В нашей недавней публикации была отмечена тенденция к расширению назначения малых доз бисопролола 1,25–2,5 мг в клинической практике, связанная с увеличением возраста больных, ростом коморбидности и расширением комплексности терапии. К клиническим ситуациям, при которых целесообразно применение низкодозовой терапии бисопрололом, были отнесены: пожилой и старческий возраст; применение антигипертензивной комбинации из 3 и более препаратов; склонность к брадикардии; наличие кашля с признаками бронхообструкции; склонность к ангиоспастическим, в т. ч. метеозависимым, реакциям; распространенный атеросклероз церебральных и периферических артерий; уродинамические нарушения (уробструкция, недержание мочи), артериальная гипо- и гипертония у женщин [2]. Приведенные в настоящей публикации данные подтверждают справедливость последней рекомендации к более осторожному подходу к выбору дозы бисопролола для коррекции АД при сочетании артериальной гипо- и гипертонии у женщин. Наше исследование подтвердило большую частоту этой ситуации на практике и высокую вероятность усугубления гипотензии на фоне традиционной коррекции гипертонии. Большая вероятность (до 40% и более) возникновения гипотензивных реакций у женщин с низкой массой тела была ранее подтверждена во многих исследованиях, в т. ч. с помощью СМАД [3–5]. Несмотря на отсутствие точной статистики, признается большая веро-

Рисунок 2. СМАД: динамика variability систолического АД (САД) и индекса гипотонии при применении бисопролола в дозах 5 и 2,5 мг у женщин АГ на фоне ИАГ

ятность присоединения гипертензии на фоне гипотонии. В нашем исследовании периодическое повышение АД на фоне гипотонии имело место почти у половины из обследованных женщин старше 40 лет. Применение бисопролола в дозе 5 мг приводило к эффективному предупреждению гипертензивных реакций, однако сопровождалось увеличением артериальной гипотензии и, вероятно, связанным с этим повышением вариабельности АД. Чрезмерное снижение АД, возможно, было результатом урежения ЧСС. Меньшее урежение ЧСС на фоне приема бисопролола в дозе 2,5 мг не сопровождалось нежелательной гипотензивной реакцией и приводило к снижению вариабельности АД. Полученные данные свидетельствуют о компенсаторной роли ЧСС в поддержании АД на адекватном уровне и подтверждают предположение о возможной роли гиповолемии в качестве патогенетического фактора ИАГ. Снижение дозы бисопролола при титровании терапевтического эффекта препарата уменьшает риск развития побочных реакций и улучшает приверженность женщин с лабильным АД к лечению. Такой подход максимально соответствует согласительному документу экспертов по применению бета-блокаторов, разрешающего применение этих препаратов лишь в ситуациях, когда польза от их применения превышает имеющийся риск [6].

Несомненно, удобным для лечения женщин с лабильными изменениями АД является применение лекарственных форм бисопролола с различным, в т. ч. низкодозовым (2,5 мг), содержанием препарата. В настоящем исследовании для лечения больных применялись препараты бисопролола: Бидоп 5 мг® и Бидоп Кор 2,5 мг® («Гедеон Рихтер»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Owens P, O'Brien E. Hypotension; A forgotten illness? *Blood Press Monitor* 1996 ; 2: 3-14
2. Савенков М.П., Иванов С.Н., Штандель Л.Н., Савенкова А.М., Постникова З.В. Возрастные аспекты дозирования бета-адреноблокаторов при лечении АГ на примере применения бисопролола. *Consilium medicum* 2016; 18(1): 21-24/ М.П. Savenkov, S.N. Ivanov, L.N. Shtandel, A.M. Savenkova, Z.V. Postnikova. Age aspects of beta-adrenergic blocking agents at therapy of arterial hypotension by the example of bisoprolol use. *Consilium medicum* 2016, Vol. 18 (1): p. 21-24.
3. Чефранова Ж.Ю. Идиопатическая артериальная гипотензия. Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицина, 2005. /Chefranova Z.Y. Idiopathic arterial hypotension. Clinics, diagnostics, therapy. M.: Meditsina. 2005.
4. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. М.: МИА, 2002/Wein A.M. Vegetative disturbances: Clinics, therapy, diagnostics. M.: MIA, 2002.
5. Owens P, Lyons S., and O'Brien E. Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. *J.Hum. Hypertens.* 2000;14(4):243-7
6. Документ о соглашении экспертов по блокаторам β-адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 1. 99–12. /Document on agreement of experts on β-adrenergic blocking agent receptors. Working group of the Cardiologist European Association on Beta-Adrenergic Blocking Agents// Kardiovaskulyarnaya Terapiya I Profilaktika. 2005. No.1. 99–12.

БИДОП[®]КОР
бисопролол 2,5 мг

**ЭКОНОМИЧНАЯ УПАКОВКА
НА 2 МЕСЯЦА ТЕРАПИИ**

ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама