

БЕТАКСОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

Гороховская Г.Н., Соболева В.В., Мартынов А.И.

Кафедра внутренних болезней №1 Московского государственного медико-стоматологического университета

Бетаксолол (локрен) синтезирован в 1975г компанией Синтелабо (Франция). С1983г широко применяется в странах Европы. За это время проведено значительное число исследований, посвященных изучению клинической эффективности препарата, в том числе - многоцентровых, двойных слепых, плацебо-контролируемых или сравнительных с другими антигипертензивными препаратами. Бетаксолол является жирорастворимым препаратом, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальные концентрации в крови создаются через 2-4 ч после приема внутрь. Бетаксолол, в отличие от других липофильных бета-адреноблокаторов, не подвергается пресистемному мембранолизу и имеет высокую степень биодоступности (80-90%). Возраст людей, наличие почечной или печеночной недостаточности не влияют на биодоступность и степень белкового связывания. Главным путем элиминации бетаксолола (84%) является окисление. Основные его метаболиты не активны. С мочой в неизменном виде выводится около 16% препарата. Особенностью бетаксолола является его большой период полужизни, который составляет от 14 до 22 часов. Исходя из приведенных литературных данных, благоприятный фармакокинетический профиль обеспечивает постоянное длительное действие бетаксолола [7, 11, 14].

Отмечено влияние препарата на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Однако, поскольку ЧСС в покое регулируется, в основном, тонусом парасимпатической нервной системы, при нормальных исходных её величинах отрицательный хронотропный эффект бетаксолола выражен не столь значительно. У лиц же с исходно высоким тонусом симпатической нервной системы, при тахикардии бетаксолол ЧСС урежает. Препарат обладает выраженным отрицательным хронотропным эффектом при физической нагрузке. Как и другие бета-блокаторы, бетаксолол снижает потребность миокарда в кислороде в покое и при нагрузочных тестах, а, следовательно, может предотвращать приступы стенокардии напряжения и увеличивать физическую работоспособность больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 10, 14].

Уменьшение фракции выброса у больных со стенокардией, принимавших препарат в дозах, вызывавших оптимальную степень блокады бета-адренорецепторов (примерно 30 мг), не отмечено. Это относится как к больным с сохранной функцией левого желудочка, так и с легкой и умеренной дисфункцией [10]. Одним из важных моментов в действии этого препарата отмечена его способность уменьшать степень гипертрофии миокарда левого желудочка при длительной терапии. При приеме бетаксолола масса миокарда левого желудочка уменьшается достоверно уже через 3 месяца от начала терапии. При продолже-

нии терапии до 6 месяцев это снижение становится ещё более отчетливым [7, 13].

У больных пожилого возраста часто имеются нарушения углеводного обмена [2, 5]. Применение неселективных бета-адреноблокаторов у больных сахарным диабетом из-за этого ограничено. Исследования, проведенные с бетаксололом, показали, что его применение в обычных дозировках при артериальной гипертензии не нарушает уровень глюкозы в крови и тест толерантности к глюкозе ни в покое, ни при тестах с физической нагрузкой. Бетаксолол, также как и другие селективные препараты, не уменьшает степени тахикардии при гипогликемии, вызванной введением инсулина. При лечении больных с артериальной гипертензией (АГ) большое значение придать влиянию используемых препаратов на липидный обмен, так как устранение одного из факторов риска развития ИБС - артериальной гипертензии - не должно увеличивать влияние другого фактора, такого, как гиперлипидемия [4]. При оценке действия бетаксолола (в суточных дозах 10-40 мг) у больных с артериальной гипертензией существенных изменений в уровне холестерина, триглицеридов и липопротеидов высокой плотности не выявлено [2]. Было установлено также отсутствие его неблагоприятного влияния на функциональные дыхательные тесты (жизненную ёмкость лёгких, максимальную скорость форсированного выдоха и др.), как у здоровых людей, так и у больных, имевших в анамнезе хронические обструктивные заболевания легких [7, 10].

Истинная полицитемия (ИП) является хроническим миелопролиферативным заболеванием. Сердечно-сосудистая патология в клинической картине ИП занимает значительное место. В 54% случаев у больных ИП встречается АГ [8]. При ИП существует высокий риск развития сосудистых осложнений, развитие которых происходит в результате нарушений микроциркуляции и реологии крови [12]. Таким образом, целью нашего исследования послужили изучение гипотензивной эффективности и оценка изменений микроциркуляции и реологических свойств крови, при лечении АГ у больных ИП пролонгированным селективным бета1-адреноблокатором бетаксололом.

Материал и методы

В исследование было включено 30 больных с артериальной гипертензией при истинной полицитемии (18 женщин и 12 мужчин). Диагноз артериальной гипертензии устанавливали на основании данных анамнеза, клинического, лабораторного, инструментального исследований по общепринятой схеме. Средний возраст больных составлял $56,6 \pm 3,4$ года, средняя продолжительность артериальной гипертензии - $15,7 \pm 5,6$ лет. У 7 пациентов артериальная гипертензия сочеталась с ИБС, стабильной стенокардией и безболевым ишемией миокарда.

Для диагностики и оценки тяжести артериальной гипертензии всем больным было проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием комплекса ABPS фирмы CIRCADIAN (США) и математической обработкой с помощью специализированной программы, распечаткой результатов как в табличной, так и в графической формах. Интервалы измерений АД днем составляли 15 мин, ночью – 30 мин. Анализировали средние, максимальные и минимальные показатели систолического АД (САД) и диастолического (ДАД) в дневные и ночные часы. За нормальные величины для дневного времени было принято АД 140/90 мм рт.ст., ночного – 120/80 мм рт.ст. Определяли процент измерений САД – более 140 и ДАД – более 90 в дневные часы и САД – более 120 и ДАД – более 80 в ночные часы к общему числу измерений – гипертоническая нагрузка систолическим и диастолическим АД или «индекс времени» САД и ДАД (ИВ САД, ИВ ДАД). Артериальную гипертензию диагностировали в случае регистрации повышенных цифр АД более, чем в 10% измерений за сутки. Мягкую артериальную гипертензию диагностировали при среднесуточном АД 140-159/90-99 мм рт.ст. и ИВ до 40%, умеренную – при АД 160-179/90-99 мм рт.ст. и ИВ свыше 40% [4].

Определяли степень ночного снижения АД или суточный индекс САД и ДАД (СИСАД, СИДАД) (разница между среднедневными и средненочными показателями, выраженная в % к среднедневным). Для нормального циркадного ритма АД характерно не менее чем 10%-е снижение во время сна. Тип суточного профиля АД определяли как «dipper», если ночное снижение систолического и/или диастолического АД составляло более 10-22%, как «non-dipper» – менее 10%, как «over-dipper» – более 22% и «night-reaker», если ночные значения АД превышали дневные, при этом показатель ночного снижения АД имел отрицательное значение [4].

Была проведена одно- и двухмерная эхокардиография с помощью ультразвуковой системы фирмы «Toshiba» SSN-140A (Япония). Исследование включало: определение размеров полостей сердца, толщины задней стенки миокарда левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМП), массы миокарда (ММ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО) левого желудочка, ударного объема (УО), минутного объема (МО), фракции выброса (ФВ), и общего периферического сопротивления (ОПСС), для оценки диастолической функции левого желудочка вычисляли коэффициент VE/VA [1].

Для изучения состояния микроциркуляции проводили биомикроскопию лимба с использованием щелевой лампы фирмы «Оптон» и микроскопа с увеличением в 40 раз. Для определения степени расстройств микроциркуляции была применена оценка по качественно-количественной системе В.С. Волкова и соавт. [3] и Л.Т. Малой и соавт. (1975) с определением общего конъюнктивального индекса (КИО) и парциальных индексов, характеризующих раздельно сосудистые (КИП), периваскулярные (КИП) и внут-

рисосудистые изменения (КИП) [3].

Всем больным проводили исследование реологических свойств крови. Использовали методы определения спонтанной агрегации тромбоцитов (Wu K.K. and Hoak J.C.) (1974), эритроцитов по В.А. Лапотникову, Л.М. Хараш, (1982) и косвенный метод определения деформируемости эритроцитов по степени их пакуемости по С.И. Моисееву с соавт. [9].

В исследование не включали больных с обструктивными заболеваниями легких, с брадикардией (ЧСС менее 50 уд/мин), атриовентрикулярной блокадой, почечной и печеночной недостаточностью.

У 19 больных была диагностирована мягкая, у 11 – умеренная АГ (ВОЗ, 1999). Всем больным назначали бетаксолол в дозе 20 мг 1 раз в сутки утром в течение 14 дней. За 3-4 дня до назначения препарата отменяли гипотензивную терапию. За время наблюдения больной вел дневник самонаблюдения с записями самочувствия и измерения АД утром и вечером. Все указанные исследования проводились до и после лечения бетаксололом. АД по методу Короткова измерялось ежедневно. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы «Медико-биологическая статистика», с расчетом парного критерия Стьюдента для оценки эффективности лечения.

Результаты

На фоне лечения, начиная с 7 дня, отмечено снижение САД и ДАД. Улучшение самочувствия (уменьшение головных болей и исчезновение сердцебиения) наблюдалось у 27(90%) больных. Урежение приступов стенокардии, увеличение переносимости физической нагрузки и уменьшение потребности в приеме таблеток нитроглицерина отметили все больные с ИБС. У одной больной из-за непереносимости препарата, проявившейся выраженным головок-

Таблица 1

Гипотензивный эффект лечения АГ бетаксололом при истинной полицитемии по данным СМАД

Показатели	Мягкая АГ		Умеренная АГ	
	до лечения (n=19)	после лечения (n=19)	до лечения (n=11)	после лечения (n=11)
Макс. САД, мм рт.ст.	167,8±3,9	157,4±2,9	200,4±5,9	174,4±8,9
сред. САД, мм рт.ст.	135,9±2,1	129,2±2,3*	158,2±2,9	141,8±5,3*
мин. САД, мм рт.ст.	106,1±2,4	103,3±1,9**	121,0±3,6	113,8±5,1
макс. ДАД, мм рт.ст.	111,0±3,8	100,8±4,6*	124,8±2,6	99,6±3,7**
сред. ДАД, мм.рт.ст.	79,2±2,0	72,5±2,6**	88,0±2,5	73,8±2,9**
мин. ДАД, мм рт.ст.	59,5±2,1	53,3±2,6**	63,4±6,5	51,8±3,1*
сред. ЧСС, в мин.	71,9±2,6	63,4±3,4*	76,4±6,3	56,0±2,5*
ИВ САД, %	33,1±6,0	20,3±4,9*	84,0±3,9	52,5±12,1*
ИВ ДАД, %	18,7±4,3	8,6±2,9**	37,1±6,1	11,3±5,6**
STD САД, мм.рт.ст.	14,98±0,7	11,75±0,99*	17,54±0,9	15,53±1,8*
STD ДАД, мм.рт.ст.	11,47±0,6	9,75±0,8*	12,12±0,4	10,28±1,2*
STD ЧСС, в мин	8,4±0,9	6,8±1,4*	9,57±1,4	7,3±1,6*

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; – различия достоверны по сравнению с группой до лечения

Таблица 2

Центральная и внутрисердечная гемодинамика до и после лечения бетаксололом артериальной гипертензии при истинной полицитемии

Показатели	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)
МЖП, см	1,25±0,07	1,11±0,12
ТЗСЛЖ, см	1,18±0,05	1,05±0,06
ММЛЖ, г	179,0±13,01	157,0±6,53
ИММЛЖ, ед.	98,0±13,02	89,0±4,82
КДО, мл	115,0±9,13	125,0±10,02
КСО, мл	42,9±5,65	52,9±6,41
УО, мл	71,9±6,62	71,2±4,86
МО, мл	4,73±0,61	5,14±0,87
ФВ, %	62,4±3,85	59,0±2,72
ОПСС, дин*с*см ⁻⁵	1952,0±215,02	1768,0±160,0
VE/VA, ед.	0,72±0,03	0,87±0,12

Примечание: разница показателей до и после лечения не достоверна

ружением и слабостью, бетаксолол был отменен.

Через 14 дней достоверное снижение АД, после лечения бетаксололом, привело к снижению среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей (табл. 1). Отмечено также достоверное снижение среднего и минимального САД, максимального, среднего и минимального ДАД у больных с мягкой АГ. В группе с умеренной АГ наблюдалось достоверное снижение только среднего САД и всех показателей ДАД. Достоверное снижение ЧСС, индекса времени (ИВ или «нагрузки давлением») вариабельности САД, ДАД и ЧСС отмечено в обеих группах. У больных с мягкой артериальной гипертензией ИВ САД и ИВ ДАД снизился на 15,2% ночью и на 12,3% днем. В группе с умеренной артериальной гипертензией ИВ ДАД снизился в большей степени, чем ИВ САД. Так, за сутки ИВ САД снизился на 17,6% и ИВ САД – на 24,5%.

У больных артериальной гипертензией при истинной полицитемии до лечения у большинства больных был отмечен измененный суточный профиль. После лечения бетаксололом наблюдалось повышение количества больных с типом суточного профиля «dipper» по САД до 33,3% и ДАД до 43,3%, снижение типа суточного профиля «night reaker» на 20% по САД и 13,3% по ДАД.

На фоне проводимой терапии отмечался выраженный, стабильный отрицательный хронотропный эффект с 7-го дня наблюдения, максимальный – к 14 дню лечения, а затем, при продолжении лечения, существенной динамики ЧСС не отмечено и эффект сохранялся продолжительное время.

По данным эхокардиографии, после курса лечения бетаксололом наблюдалась тенденция снижения гипертрофии миокарда левого желудочка, характеризующаяся недо-

Таблица 3

Данные биомикроскопии лимба больных артериальной гипертензией при истинной полицитемии до и после лечения бетаксололом

Показатели		До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	p
Изменение калибра		18(60%)	14(46,7%)	>0,05
Меандрическая извитость		28(93,3%)	14(46,7%)	>0,05
Микроаневризмы		28(93,3%)	12(40%)	<0,05
Амплообразные расширения		2(6,7%)	2(6,7%)	>0,05
Функционирующие капилляры:				
увеличены		18(60%)	0	<0,01
уменьшены		6(20%)	4(13,3%)	>0,05
Увеличение анастомозов		26(86,7%)	14(46,7%)	<0,05
Увеличение коллатералей		26(86,7%)	14(46,7%)	<0,05
Артерии: вены	1:3	10(33,3%)	14(46,7%)	>0,05
	1:5	20(66,7%)	16(53,3%)	>0,05
Замедление скорости кровотока		26(86,7%)	2(6,7%)	<0,05
Фрагментация кровотока		22(73,3%)	10(33,3%)	<0,05
Агрегация эритроцитов		14(46,7%)	2(6,7%)	<0,01
Сладж-синдром		26(86,7%)	8(26,7%)	<0,05
Микротромбообразование		10(33,3%)	2(6,7%)	>0,05
Плазморагии		6(20%)	2(6,7%)	>0,05
Геморрагии		4(13,3%)	0	>0,05

Примечание: маятникообразный кровоток и периваскулярный отек не были обнаружены ни до, ни после лечения

верным снижением толщины ЗСЛЖ, МЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ. Отмечалась также тенденция изменений центральной гемодинамики – не достоверное снижение ОПСС с увеличением МО, снижение коэффициента VE/VA с незначительным снижением ФВ и без изменения УО (табл. 2).

После курса лечения бетаксололом отмечена положительная динамика показателей конъюнктивальной биомикроскопии лимба (табл. 3). Выявлено достоверное уменьшение микроаневризм и динамических сосудистых изменений: уменьшение количества анастомозов, коллатералей, функционирующих капилляров. Соотношение артериол и венул у большинства больных не было изменено.

Наблюдалась также положительная динамика и внутрисосудистых изменений: скорости и непрерывности кровотока с исчезновением фрагментации, уменьшение агрегации эритроцитов, сладж-синдрома, микротромбообразования, геморрагий.

После лечения произошло достоверное уменьшение исходно увеличенных сосудистого (КИП), внутрисосудистого (КИПВ) и общего (КИО) конъюнктивальных индексов. Периваскулярный индекс (КИП) достоверно увеличен не был (рис. 1).

Следует отметить, что после лечения КИПВ, характеризующий внутрисосудистые изменения микроциркуляции (скорость, фрагментация кровотока, агрегация эритроцитов, сладж-синдром) нормализовался и не отличался от группы контроля.

Произошли положительные сдвиги реологических

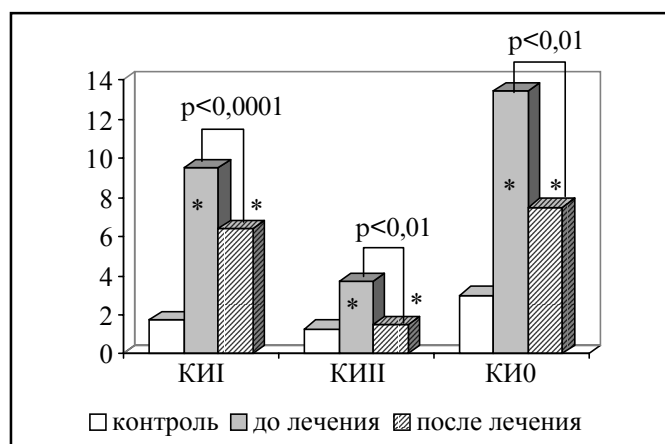


Рис. 1. Результаты биомикроскопии лимба по данным конъюнктивных индексов до и после лечения артериальной гипертензии при истинной полицитемии бетаксололом

Примечание: * - $p < 0,0001$ - различия достоверны по сравнению с группой контроля

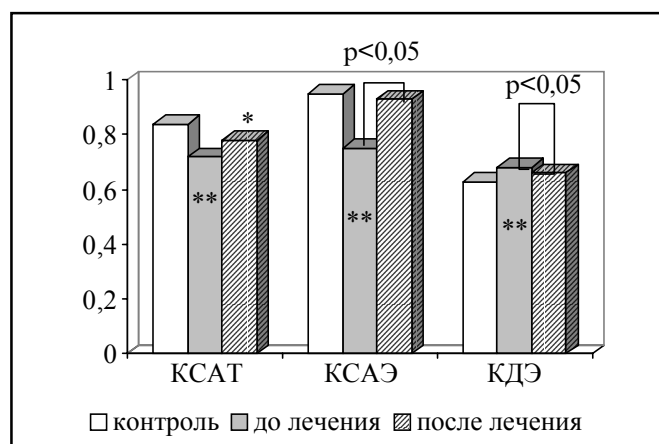


Рис. 2. Показатели реологических свойств крови до и после лечения артериальной гипертензии при истинной полицитемии бетаксололом

Примечание: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,0001$ - различия достоверны по сравнению с группой контроля

свойств крови. Они выразились в достоверном увеличении КСАЭ и достоверном снижении КДЭ. Отмечалось некоторое увеличение КСАТ, однако достоверного отличия от данных до лечения не было (рис.2).

Динамика этих показателей отражает уменьшение степени спонтанной агрегации эритроцитов и улучшение эластических свойств их мембраны – увеличение деформируемости, но без достоверной спонтанной агрегации тромбоцитов.

Обсуждение

Бетаксолол в дозе 20мг в сутки при однократном приеме утром является эффективным гипотензивным препаратом. В течение 14 дней лечения бетаксололом достоверных изменений гемодинамики отмечено не было. Однако, была выявлена тенденция к уменьшению гипертрофии миокарда левого желудочка. Установлено некоторое положительное влияние препарата на показатели центральной

гемодинамики без изменения сократительной функции миокарда. После курса лечения бетаксололом наблюдалась положительная динамика показателей конъюнктивной биомикроскопии лимба и реологических свойств крови. Возможно, эффект положительного действия бетаксолола на реологические показатели эритроцитов можно связать с угнетением внутриклеточного метаболизма адреналина и с влиянием на внутриклеточный обменный транспорт ионов Ca^{++} . Полученная при лечении бетаксололом положительная динамика на агрегацию, деформируемость эритроцитов и показатели микроциркуляции не противоречит данным о применении бета-адреноблокаторов. В то же время, положительное действие бета-адреноблокаторов на агрегацию тромбоцитов, отмечаемое в литературе, в нашем исследовании не получено [6, 15, 16]. Это, возможно, связано с уже существующим снижением индуцированной агрегации тромбоцитов при истинной полицитемии [12].

Литература

- Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия. //Клин. медицина. -1990; 12: 88-94.
- Арабидзе Г. Симптоматическая артериальная гипертензия. / В кн.: Болезни сердца и сосудов. Под. Ред. Е.И.Чазова. –М., 1992; 3: 197-204.
- Волков В.С., Аникин В.А., Троцок В.В. Состояние микроциркуляции у больных стенокардией (по данным конъюнктивной биомикроскопии). // Кардиология. -1977; 5(17): 41-44.
- Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. –М.: Известия. 1997.
- Гогин Е.Е., Сененко А.Н., Тюрин Е.И. Гипертензии и нарушения состава крови. / Артериальные гипертензии. -М., 1978. 178-200.
- Задонченко В.С., Богатырова К.М., Станкевич Т.В. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и реологические свойства крови при лечении тенололом больных гипертензивной болезнью. // Кардиология. -1993; 3: 40-42.
- Ивлева А.Я. Новое в профилактике внезапной смерти при гипертензии. // Топ. медицина. –1997; 6: 10-11.
- Коцюбинский Н.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных истинной полицитемией. // Клин. мед. -1985; 3: 87-89.
- Моисеев С.И., Осипов В.К., Ефимов К.В., Морозова Е.В. Быстрый способ оценки реологических свойств крови. // Гемат. и трансфуз. -1990; 10: 36-37.
- Соболева Г.Н., Карпов Ю.А., Рогоза А.Н., Кухарчук В.В. Влияние β_1 -блокатора пролонгированного действия бетаксолола на суточный профиль артериального давления у больных гипертензивной болезнью. // Кардиология. –1997; 5(37): 26-30.
- Bergis K. Long-term Efficacy and Safety of Betaxolol and Propranolol in Hypertensive Patients. Betaxolol and others β_1 -adrenoceptor antagonists. –1983; 353-357.
- Ornaldi E., Castelli G., Brusamolina L. Hemorrhagic and Trombotic Complications in Polycythemia Vera. A Clinic. Study.// Hematologica. –1989; 74: 45-49.
- Waller P.C., Solomon S.A., Ramsay L.E. Comparison of ketanserin and slow-release nifedipine added to the treatment of

- hypertensive patients uncontrolled by a thiazide diuretic plus beta-adrenoreceptor blockers.// Brit. J. Clin. Pharmacol. –1987; 24(5): 591-597.
14. Weinberger M. Optimizing of blood pressure reduction by minimizing risk factors for cardiovascular disease.// Am.J.Med. - 1987; 82: 44-49.
15. Werslei B.B. Beta-adrenoreceptor blockers and platelets.// Circulation. –1981; 112: 101-112.
16. White W. Analysis of ambulatory blood pressure data in antihypertensive drug trials.// J. Hypertens. –1991; 19(1): 27-32.

Поступила 07/09-2000

* * *