

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ПОЧЕК ПРИ СОХРАНЯЮЩЕЙСЯ ПОСЛЕ РОДОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Вёрткин А.Л.\*\*, Барабашкина А.В.\*, Ткачева О.Н.\*\*, Васильева А.В.\*\*, Кунцевич Г.И.\*\*\*, Лазарев А.В.\*, Мишина И.Е.\*\*

\* Областная клиническая больница, г. Владимир; \*\* Московский государственный медико-стоматологический университет; \*\*\* Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

Женщины имеют особые, связанные с полом, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе – синдром артериальной гипертонии (АГ) во время беременности, который может рассматриваться как независимый фактор риска кардиоваскулярных расстройств [3]. Нашими предыдущими исследованиями установлено, что у ряда пациенток, имевших АГ в период гестации, по завершении послеродового периода сохраняются АГ и дисфункция эндотелия (ДЭ) [2]. В настоящее время четко сформулированы основные положения принципа органопротекции. В соответствии с ними, при лечении ССЗ, в том числе АГ, предпочтение отдается препаратам, обладающим органопротективным действием, опосредованным позитивным влиянием на эндотелиальную функцию. Конечной целью лечения АГ является максимальное снижение общего риска ССЗ и смертности, поэтому важная роль в терапии, профилактике АГ и ее осложнений отводится коррекции ДЭ – самостоятельному фактору риска ССЗ [1, 10, 12]. Научными исследованиями последних лет показано, что достаточным гипотензивным эффектом и способностью положительно влиять на функцию эндотелия обладает высокоселективный  $\beta$ 1-адреноблокатор – небиволол [1, 4, 6, 7, 12]. Одновременно в доступной литературе мы не нашли сообщений о применении небиволола для лечения АГ, сохраняющейся после родов.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния небиволола (Небилет, Берлин-Хеми) на состояние сердечно-сосудистой системы и почек при лечении АГ после родов у женщин, имевших АГ в период гестации.

#### Материал и методы

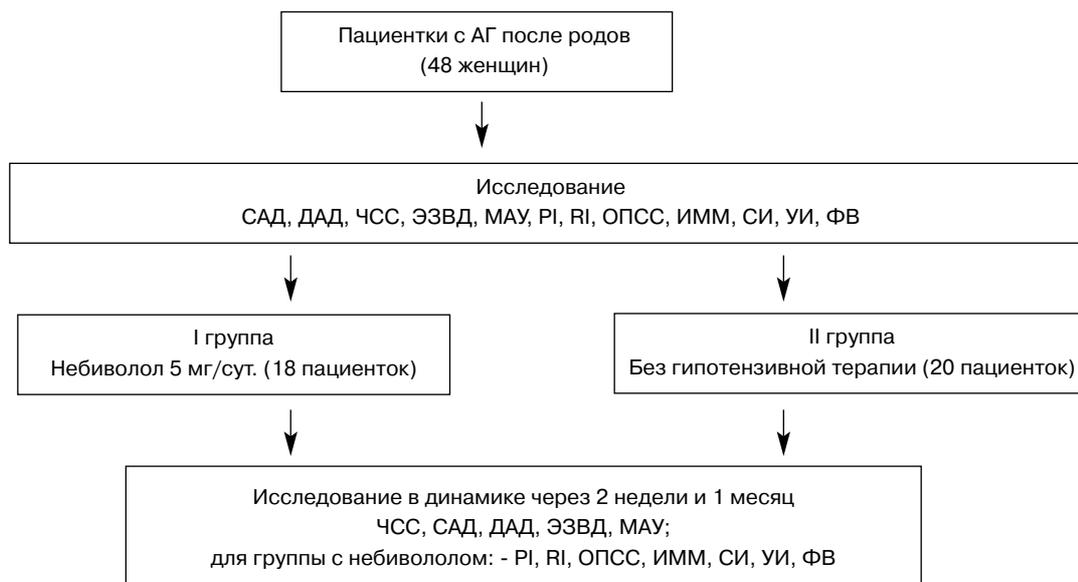
Объектом исследования явились 48 женщин с АГ после родов.

Критерии включения в исследования: возраст от 18 до 40 лет, АГ в период беременности и сохраняющаяся АГ после родов. Критерии невключения в группу исследования: протеинурия до беременности, симптоматическая АГ, сопутствующая патология (заболевания почек, сахарный диабет, системные заболева-

ния соединительной ткани, ожирение III степени, тяжелые заболевания крови), психические заболевания, курение. Дополнительные критерии невключения в группу пациенток, получающих небиволол: лактация. Группу контроля составили 20 лактирующих женщин. Группы были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, паритету родов. Набор обследуемых производился в женских консультациях (ЖК) №3, №8, ЖК при роддоме №24, ЖК при городской поликлинике №164 г. Москва; ЖК и роддоме областной клинической больницы г. Владимир.

Состояние сердечно-сосудистой системы и почек на фоне лечения небивололом изучалось после родов у 18 нелактирующих женщин 24-38 лет, средний возраст –  $28,0 \pm 3,9$  лет (I группа). Все пациентки в период гестации наблюдались по поводу АГ беременных. Понятие «артериальная гипертония беременных» по классификации Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000 [13] включает следующие формы гипертензивных состояний: хроническую гипертензию, гестационную гипертензию, преэклампсию-эклампсию и преэклампсию, наложившуюся на хроническую гипертензию. Среди наблюдаемых нами женщин у 7 пациенток во время беременности диагностирована хроническая АГ, у 6 – гестационная АГ, у 3 – преэклампсия, у 2 – преэклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию. Небиволол в суточной дозе 5 мг, однократно, в режиме монотерапии назначался в связи с сохраняющейся после завершения послеродового периода АГ. Исходный уровень систолического АД (САД) в группе, в которой использовали небиволол, находился в пределах 140-180 мм рт. ст., среднее значение –  $148,0 \pm 8,8$  мм рт. ст.; уровень диастолического АД (ДАД) – 90-110 мм рт. ст., среднее значение –  $95,3 \pm 4,5$  мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70-84 уд/мин., среднее значение –  $77,0 \pm 5,2$  уд/мин.

Контрольную группу (II группу) составили 20 лактирующих женщин 24-39 лет, средний возраст –  $29,7 \pm 1,1$  лет. Среди них у 8 пациенток во время беременности диагностирована хроническая АГ, у 6 – гестационная АГ, у 3 – преэклампсия, у 3 – преэклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию. Исходный уровень САД в контрольной группе нахо-



**Рис. 1.** Дизайн исследования.

**Обозначения:** САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация; МАУ – микроальбуминурия; PI – пульсационный индекс; RI – индекс резистентности; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ИММ – индекс массы миокарда; СИ – сердечный индекс; УИ – ударный индекс; ФВ – фракция выброса.

дился в пределах 140-180 мм рт. ст., среднее значение –  $149,0 \pm 4,6$  мм рт. ст.; уровень ДАД – 70-110 мм рт. ст., среднее значение –  $91,0 \pm 3,2$  мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70-84 уд/мин., среднее значение –  $77,4 \pm 2,4$  уд/мин.

Клиническое обследование, электрокардиография, изучение уровня экскреции альбумина с мочой и оценка эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии всем пациенткам производились на момент включения в группу, через 2 недели и через 1 месяц наблюдения. Пациенткам, получающим небиволол, производилась комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы и почек, включающая, помимо исследования ЭЗВД, ультразвуковую оценку внутрипочечной гемодинамики и эхокардиографию. Для определения уровня микроальбуминурии (МАУ) использовались: количественное определение суточной экскреции альбумина с мочой (колориметрический метод, «Spectrum», США) и иммунологическое полуколичественное определение МАУ до 100 мг/л (диагностические тест-полоски MICRAL-TEST, фирмы «Roche»). Все ультразвуковые исследования проводились с помощью дуплексного сканирования в режиме цветового доплеровского картирования на аппаратах «Acuson 128xp/10с» и «Aloka SSD-4000». Для мониторинга функции эндотелия использовали пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии [9]. Изменения диаметра плечевой артерии и максимальной линейной скорости кровотока регистрировались с помощью электронного линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой. Диаметр плечевой артерии измеряли по видеозаписи в исходном состоянии и че-

рез 60 секунд после реактивной гиперемии, эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали как процент прироста диаметра сосуда. Методика оценки состояния внутрипочечной гемодинамики предложена нами ранее для диагностики доклинической стадии диабетической нефропатии [12]. В настоящем исследовании мы анализировали качественные и количественные параметры спектров доплеровского сдвига частот (СДСЧ), зарегистрированных в межлоулевых артериях почек. Оценивались форма СДСЧ, максимальная систолическая, конечная диастолическая и усредненная по времени скорость кровотока, а также пульсационный индекс (PI) и индекс периферического сосудистого сопротивления (RI). Использовались электронные мультисекторный и конвексный датчики 2,5/3,5/4,0 МГц. Перед исследованием внутрипочечных артерий проводилось изучение стволов почечных артерий и исследование почек в В-режиме по общепринятой методике. Во всех случаях исследовались обе почки, кровотоки каждой почки изучался, как минимум, в трех артериальных зонах. С целью исследования в динамике состояния центральной, периферической гемодинамики и миокарда проводили эхокардиографическое исследование с цветовым доплеровским картированием и спектральным анализом по стандартной методике. Использовался электронный мультисекторный датчик 2,5/3,5/4,0 МГц. Оценивали общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), индекс массы миокарда (ИММ), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), фракцию выброса (ФВ). Во время ультразвуковых исследований регистрировалась ЭКГ.

Анализ полученных данных проводился с использованием стандартных статистических методов. Все количественные данные представлены в виде  $M \pm m$ , при использовании стандартных критериев множественных сравнений достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

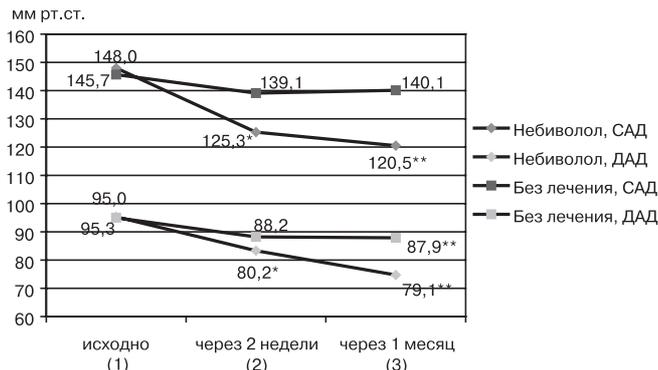
### Результаты и обсуждение

Переносимость лечения небивололом в нашем исследовании была хорошей, большинство пациенток в ходе терапии отмечали выраженное субъективное улучшение самочувствия, побочных неблагоприятных реакций не зарегистрировано, все наблюдавшиеся женщины принимали небилет в течение месяца. Благодаря высокой приверженности к лечению, результаты фармакотерапии оценены через 2 недели у 17 пациенток (1 женщина не явилась на осмотр по семейным обстоятельствам) и у 16 женщин через 1 месяц от начала лечения (2 женщины не явились на осмотр по семейным обстоятельствам). Следует отметить, что, кроме сохраняющейся после родов АГ, до лечения у всех наблюдавшихся женщин по результатам комплексного обследования выявлялись признаки ДЭ. Среднее значение ЭЗВД в I группе оказалось равным всего  $8,4 \pm 2,0\%$ , во II группе –  $8,5 \pm 1,8\%$ , что, по нашим данным, в два раза ниже нормы для этой возрастной группы женщин ( $16,9 \pm 1,9\%$ ). В доступной литературе мы не нашли ссылок на исследование ЭЗВД после родов у женщин, имевших АГ во время беременности.

При оценке уровня экскреции альбумина с мочой в нашем исследовании МАУ до начала терапии выявлена у 15 (83,3%) обследуемых из I группы и у 16 (80%) из II группы. По современным представлениям, почки – один из наиболее ранимых органов, страдающих как первично, так и вторично, в том числе при беременности [4]. В соответствии с международными рекомендациями [8, 10], наличие МАУ у наших пациенток в период гестации и после родов мы расценивали как ранний признак поражения органа-мишени (почек) при АГ.

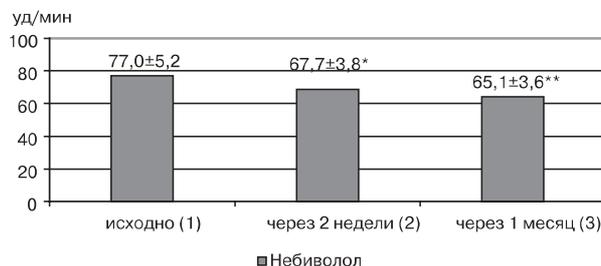
Периферическое сосудистое сопротивление в системе почечных артерий, ОПСС, ИММ исследовались только у 9 (50%) пациенток из I группы. Выявлены признаки повышения периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий у всех обследованных пациенток. До лечения регистрировались следующие показатели: уровень PI у них составлял от 1,3 до 1,8 (среднее значение –  $1,18 \pm 0,06$ ), уровень RI – от 0,70 до 0,78 (среднее значение –  $0,67 \pm 0,02$ ). Отечественные авторы, находили повышение указанных индексов при исследовании кровотока по стволам почечных артерий у пациентов, страдающих АГ 2-й степени (мужчин и женщин в возрасте 42-55 лет), до лечения в 68 % случаев [4].

Средние значения ОПСС ( $1650 \pm 164$  дин/сек  $\cdot$  см<sup>-5</sup>)



**Рис. 2.** Динамика САД и ДАД у женщин с АГ, сохраняющейся после родов

**Примечание:** – \* $p_{1-2} < 0,05$ ; \*\* $p_{1-3} < 0,05$ .



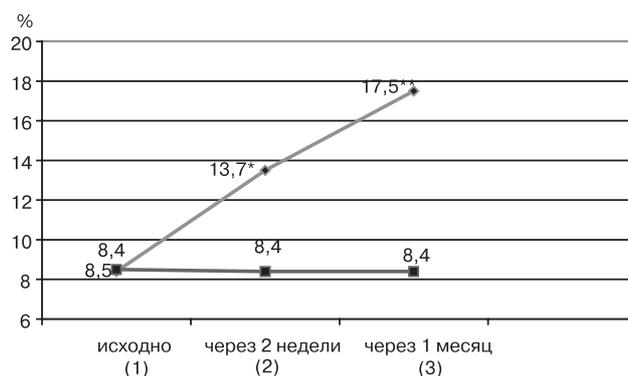
**Рис. 3.** Динамика ЧСС под влиянием небиволола

**Примечание:** – \* $p_{1-2} < 0,05$ ; \*\* $p_{1-3} < 0,05$ .

и ИММ ( $95,2 \pm 11,9$  г/м<sup>2</sup>) у наших пациенток до лечения были значительно выше возрастной нормы.

Динамика САД и ДАД на фоне терапии небивололом представлена на рис. 2. За месяц наблюдения, как демонстрирует рисунок, достигнут достаточный устойчивый гипотензивный эффект. Хорошее антигипертензивное влияние небиволола при лечении больных с мягкой и умеренной формами АГ отмечено всеми исследователями, изучавшими действие препарата [1, 4, 6-7]. На рис. 3 представлена динамика ЧСС на фоне лечения небивололом. Умеренно выраженное отрицательное хронотропное действие небиволола, выгодно отличающее препарат от многих  $\beta$ -блокаторов, отмечали и другие авторы [4, 6].

Особенно наглядно позитивное влияние небиволола можно было проследить, мониторируя в ходе терапии ЭЗВД. Рис. 4 демонстрирует, что ЭЗВД плечевой артерии под влиянием небиволола в нашем наблюдении возросла за 1 месяц более чем в два раза и достигла нормальных значений. В то же время, в контрольной группе сохранялась выраженная ДЭ. О положительном влиянии небиволола на функцию эндотелия у больных с гипертонической болезнью сообщали многие исследователи [1, 7, 12], однако, как указывалось выше, ссылок на работы по изучению влияния небиволола при лечении АГ после родов в доступной литературе мы не нашли.

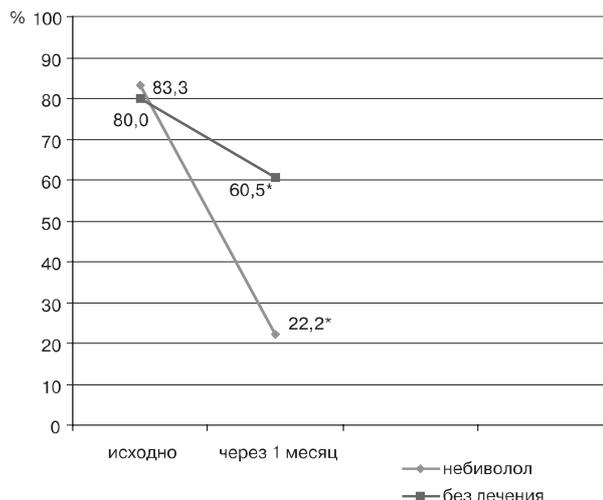


**Рис. 4.** Динамика ЭЗВД у женщин с сохраняющейся после родов АГ.

**Примечание:** \*  $p_{1-2} < 0,05$ ; \*\*  $p_{1-3} < 0,001$ .

Важным положительным эффектом небиволола, связанным с восстановлением функции эндотелия, является выявленное нами ожидаемое нефропротективное действие препарата. Известно, что МАУ является одним из проявлений нарушения функционального состояния эндотелия [11], следовательно, препарат, эффективно корректирующий ДЭ, должен снижать уровень МАУ, оказывая органопротективное действие. Хорошо изучены и признаны всеми нефропротективные свойства ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, органопротективные эффекты небиволола активно исследуются [1, 4, 6]. В нашем наблюдении экскреция альбумина с мочой достигла нормальных значений через 1 месяц лечения у 11 из 15 пациенток, имевших МАУ (рис. 5).

Кроме этого, по данным ультразвукового исследования, периферическое сосудистое сопротивление в системе почечных артерий нормализовалось у всех женщин с признаками нарушения внутрпочечной гемодинамики до лечения (табл. 1). Указания на положительное влияние небиволола на динамику МАУ и состояние кровотока в почечных артериях мы встретили лишь в одной работе, посвященной изучению эффектов небиволола у больных АГ [4]. Авторы отмечали в ходе лечения стойкое снижение уровня суточной экскреции альбумина с мочой и снижение периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий на протяжении всех 6 месяцев наблюдения. На благоприятные системные гемодинамические эффекты небиволола указывали исследователи, изучавшие влияние препарата на состояние сердечно-сосудистой системы при эссенциальной ар-



**Рис. 5.** Динамика МАУ у женщин с сохраняющейся АГ после родов.

**Примечание:**  $p_{1-2} < 0,05$ .

**Таблица 2**  
**Изменение показателей центральной и периферической гемодинамики и миокарда на фоне лечения небивололом**

Исследуемые параметры	До начала терапии небивололом	Через 1 месяц
СИ, л/мин·м <sup>2</sup>	2,95±0,28	3,33±0,34
УИ, мл/м <sup>2</sup>	42,3±2,4	54,3±2,7*
ФВ, %	67,7±4,2	68,4±4,1
ОПСС, дин/сек·см <sup>-5</sup>	1650±164	1371±148*
ИММ, г/м <sup>2</sup>	95,2±5,6	90,6±5,4

**Примечание:** \*  $p < 0,05$ .

териальной гипертензии, ишемической болезни сердца [1, 6].

Нами также отмечена положительная динамика параметров центральной и периферической гемодинамики (табл. 2). Важно, что за месяц наблюдения в среднем по группе намечилось статистически достоверное снижение ОПСС и тенденция к снижению ИММ левого желудочка. Пшеницын А.И. и соавт. [6], оценивая в течение 8 месяцев клинико-гемодинамическую и противоишемическую эффективность небиволола у больных АГ (средний возраст — 54,5±1,8 года), также отметили тенденцию к уменьшению ИММ на фоне снижения ОПСС.

Таким образом, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы у женщин с сохраняю-

**Таблица 1**  
**Изменение показателей внутрпочечного кровотока на фоне терапии небивололом**

Исследуемые параметры	До начала терапии небивололом (1)	Через 2 недели (2)	Через 1 месяц (3)
PI	1,18±0,06	1,06±0,05*	1,06±0,05**
RI	0,67±0,02	0,65±0,02*	0,62±0,02**

**Примечание:** – \*  $p_{1-2} < 0,05$ , \*\*  $p_{1-3} < 0,05$ .

щейся после родов АГ на фоне терапии небивололом в течение 1 месяца продемонстрировало следующее. Небилет обладает ярко выраженным позитивным воздействием на эндотелиальную функцию, благоприятно влияет на центральную, периферическую и внутривисцеральную гемодинамику и способствует нормализации уровня экскреции альбумина с мочой. Так как небиволол обладает не только антигипертензив-

ным, но и органопротективным действием, он может быть рекомендован как препарат выбора для лечения АГ после родов, то есть у молодых женщин репродуктивного возраста. Желательно продолжение изучения влияния небиволола на состояние сердечно-сосудистой системы и почек в течение более длительного времени для подтверждения и уточнения выявленных эффектов.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // Фарматека. – 2004. - №6. – С. 62-72.
2. Барабашкина А.В., Васильева А.В., Лазарев А.В. и соавт. Мониторинг функционального состояния эндотелия и почек в период беременности и в течение 6 месяцев после родов у женщин с артериальной гипертензией беременных // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. - №3, Ч. II, С. 51-55
3. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Васильева А.В. и соавт. Отдаленный прогноз при артериальной гипертензии в период гестации // Рос. кард. ж. – 2004 - №3. С. 42 – 46.
4. Громнацкий Н.И., Васильева Д.А. Влияние небиволола на динамику микроальбуминурии, почечный кровоток и суточный профиль АД у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 2002. - №9. – С. 53-56.
5. Кунцевич Г.И., Барабашкина А.В. Оценка состояния артериального русла у больных сахарным диабетом с помощью цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии // Метод. рекомендации. М.: Фолиант. - 1998. – 35 с.
6. Пшеницин А.И., Чигинева В.В., Золозова Е.А. и соавт. Клинико-гемодинамическая и противоишемическая эффективность небиволола у больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии // Кардиолог. - 2001. - № 3. - С. 36–40.
7. Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Бузишвили Ю.И. и соавт. Влияние  $\beta$ 1-селективного блокатора небиволола на эндотелий-зависимую дилатацию плечевой артерии и суточный профиль артериального давления у больных гипертонической болезнью // Кардиология – 2001. - №11. – С. 27-30.
8. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. and the national High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7 Complete version // Hypertens. – 2003. – V.42. - P. 1206-1252.
9. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. - V.39. – P. 257-65.
10. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Practice Hypertension guidelines // J. Hypertens. – 2003. – V.21. – P. 1779-1786.
11. C.D. Stehouwer, H.R. Fischer, A.W. van Kuijk et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM // Diabetes. - 1995. - V. 44. - №5. - P. 561-564.
12. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M.. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. A Randomized, Double Blind, Crossover Study // Circulation. – 2001. – V. 104. – P. 511.
13. Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the National High Blood Pressure // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – V. 183(1). – P. 1-22.

Поступила 08/07-2004