

**ТЕПОЯН**

**Ирина Леонидовна**

**Влияние небиволола на микроциркуляцию и  
минеральную плотность костной ткани у женщин в  
постменопаузальном периоде**

14.01.05 - кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в отделе профилактики метаболических нарушений и отделе профилактики остеопороза ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Небиеридзе Давид Васильевич**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук

**Скрипникова Ирина Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

Профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

**Комиссаренко Ирина Арсеньевна**

Руководитель отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (г. Москва), доктор медицинских наук, профессор

**Ощепкова Елена Владимировна**

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01 при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России и на сайте [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, с.н.с.

**Киселева Наталия Васильевна**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
ВСС – внутрисосудистое сопротивление  
ГТ – гиперемический тип  
ГТМ – гемодинамический тип микроциркуляции  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДЭ – дисфункция эндотелия  
ЗСТ – застойно-стазический тип  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции  
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия  
МПК – минеральная плотность кости  
МЦ – микроциркуляция, микроциркуляторный (-ая, -ые)  
МЦР – микроциркуляторное русло  
НЦТ – нормоциркуляторный тип  
ОкП – окклюзионная проба  
ОЩФ – общая щелочная фосфатаза  
ПМ – показатель микроциркуляции  
ПОБ – проксимальный отдел бедренной кости  
РКК – резерв капиллярного кровотока  
САД – систолическое артериальное давление  
СКО – среднеквадратическое отклонение  
СНС – симпатическая нервная система  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
СТ – спастический тип  
ФГБУ ГНИЦПМ – федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»  
ФР – фактор риска  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ШБ – шейка бедра  
ЭКГ – электрокардиограмма  
 $\beta$ -АБ – бета-адреноблокаторы  
 $\text{Ca}^{2+}$  – кальций ионизированный  
СТХ – С-телопептид коллагена I типа  
IOF – International Osteoporosis Foundation – Международный фонд остопороза  
Kv – коэффициента вариации тканевого кровотока  
NO – оксид азота  
 $T_{1/2}$  – время полувосстановления кровотока после прекращения окклюзии

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** По результатам эпидемиологических исследований, АГ и ИБС являются наиболее распространенными заболеваниями среди взрослого населения и характеризуются высокой степенью риска преждевременной смерти. По данным Всероссийского научного общества кардиологов 2010г в РФ 36,6 % мужчин и 42,9 % женщин имели повышенный уровень АД (Оганов Р.Г., 2010). По мнению экспертов ВОЗ,

остеопороз также признан одним из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с инфарктом миокарда, инсультом, онкологическими заболеваниями и внезапной смертью занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения (Беневольская Л.И., 2004). По мнению экспертов Международного фонда остеопороза, это заболевание приобретает масштабы эпидемии и, так же как и ССЗ, может быть отнесено к числу социально значимых проблем здравоохранения многих стран (IOF, 2010).

В последние годы значительно увеличилось количество сообщений о том, что остеопороз и ССЗ могут иметь общие механизмы развития (Скрипникова И.А. и др., 2009; Cheng C., et al, 2008; Gandoloni G., et al, 2008). Патогенетическая связь этих заболеваний была изучена в целом ряде клинических исследований (Sennerby U., et al, 2007; Warburton D.E., et al, 2007; Peres –Castrillon J.L., et al, 2008). Высказывалось предположение, что низкая МПК может непосредственно играть роль ФР развития атеросклероза коронарных артерий (Von der Recke et al, 1999). По результатам одного из клинических исследований, частота АГ у пациентов с переломами позвонков была достоверно выше и составила 41,1 %, чем у пациентов без переломов позвонков – 31,5 % (Gandoloni G. et al, 2008). Общеизвестно, что заболеваемость ССЗ и остеопорозом увеличивается с возрастом. Согласно данным доклада «Народонаселение мира - 2007», подготовленного фондом ООН в области народонаселения и представленного в июне 2007 г, в течение следующих 45 лет число людей в мире в возрасте  $\geq 60$  лет увеличится почти втрое, что предполагает рост частоты возраст-зависимых заболеваний.

В постменопаузальном периоде происходит целый каскад нарушений, приводящий к развитию обеих патологий. Среди этих нарушений важную роль играют повышение активности СНС и ДЭ. В экспериментальных исследованиях было показано, что активация СНС с вовлечением лептина оказывает негативный эффект на костное ремоделирование, снижая образование кости и одновременно стимулируя ее разрушение, что, в конечном итоге, способствует снижению МПК, ее прочности и повышению риска переломов. Известно, что гиперлептинемия ассоциируется с рядом атерогенных эффектов, включая ДЭ, окислительный стресс, индуцирует воспалительные реакции и ингибирует формирование костной ткани.

Во время менопаузы в условиях дефицита эстрогенов снижается продукция NO эндотелиальными клетками, что, с одной стороны, приводит к ДЭ, с другой стороны, к нарушениям костного метаболизма, поскольку NO оказывает прямое стимулирующее действие на остеобласты. Предполагают, что одним из механизмов снижения МПК

служит ухудшение перфузии костной ткани, нарушение в системе МЦ (Griffin J. et al, 2010).

В последние годы интерес врачей различных специальностей привлечен к изучению МЦ при различных патологических состояниях. Это обусловлено тем, что МЦ является структурно-функциональной единицей системы кровообращения, где происходит обмен между кровью и тканями, обеспечивает эффективное функционирование различных клеточных структур. На капиллярном уровне происходят основные метаболические процессы, эффективность которых обеспечивает поддержание гомеостаза. Расстройства МЦ играют весьма важную роль в патогенезе многих заболеваний, в т.ч. костной ткани и сердечно-сосудистой системы, поэтому объективная регистрация МЦ нарушений может дать важную информацию о происхождении различных симптомов заболевания и оказать помощь в более дифференцированном выборе медикаментозной терапии.

В зарубежных исследованиях было показано, что  $\beta$ -АБ, подавляя активность СНС, способствуют увеличению МПК и снижают риск переломов (Pasco J.A., et al, 2004; Turker S., et al, 2006; Weins M., et al, 2006; Bonnet N., et al, 2007; Yang S., et al, 2011). В отечественных исследованиях было продемонстрировано, что пациенты длительно принимающие  $\beta$ -АБ, особенно в сочетании со статинами, имеют более высокую МПК чем пациенты не принимающие эти препараты (Собченко К.Е., 2014). В других исследованиях не был подтвержден антипереломный потенциал  $\beta$ -АБ (Rejnmark L., et al, 2004; Lavasseur R., et al, 2005). Частично разрешить противоречия смогли углубленные исследования, в которых оказалось, что кардиоселективные  $\beta$ -АБ больше снижают риск переломов, чем неселективные (Reid I.R. et al, 2005; de Vries F. et al, 2007; Meisinger C. et al, 2007). Необходимо отметить, что большинство исследований, в которых изучалась связь  $\beta$ -АБ с костной тканью и риском переломов, были ретроспективными.

Недавно появились сведения о том, что небиволол, наряду с антигипертензивным, антиаритмическим и вазодилатирующим действием, может влиять на костное ремоделирование с помощью различных механизмов, оказывая стимулирующее действие на остеобласты за счет увеличения синтеза NO и улучшая МЦ. Небиволол может оказывать профилактическое действие на развитие остеопороза и претендовать на роль препарата выбора при сочетании АГ с остеопенией (Toker A., et al, 2009). В связи с этим представляется актуальным изучение влияния небиволола обладающего вазодилатирующим эффектом на МЦ и МПК у женщин в постменопаузальном периоде страдающих АГ в сравнении с  $\beta$ -АБ без сосудорасширяющих свойств.

**Цель исследования.** Изучить влияние  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами небиволола на состояние системы МЦ и МПК у женщин в постменопаузальном периоде с мягкой АГ в сравнении с  $\beta$ -АБ не обладающим сосудорасширяющим эффектом - атенололом.

**Задачи исследования.**

1. Определить взаимосвязь между состоянием МЦ и МПК у женщин с мягкой АГ в постменопаузе.
2. Изучить МЦ эффекты регулярного применения небиволола у пациенток постменопаузального периода с мягкой АГ в сравнении с атенололом.
3. Оценить динамику МПК на фоне лечения небивололом и атенололом.
4. Изучить динамику специфического биохимического маркера костного метаболизма СТХ на фоне регулярного лечения небивололом и атенололом.

**Научная новизна.** Впервые выполнено исследование с проспективным дизайном, в котором изучено влияние регулярного приема  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами небиволола на МПК у женщин в постменопаузе в сравнении с  $\beta$ -АБ не обладающим сосудорасширяющими свойствами - атенололом.

На фоне лечения мягкой АГ небивололом в течение 12 мес. у женщин постменопаузального периода впервые было отмечено положительное влияние препарата на МЦР, а также увеличение МПК, что позволяет говорить о его дополнительных плеiotропных эффектах. В то же время, при изучении параметров МЦ на фоне регулярного приема атенолола в течение 12 мес. впервые наблюдалось снижение перфузии, сопровождавшееся физиологической потерей костной массы.

Впервые выявлена положительная корреляционная связь между МПК и МЦ у женщин постменопаузального периода с АГ 1 степени.

**Практическая значимость.** Использование небиволола у пациенток постменопаузального периода с остеопенией или ФР остеопороза оправдано не только с точки зрения его влияния на сердечно-сосудистую систему, но и как препарата способного увеличить прочность кости. При этом у пациенток с мягкой АГ не мотивированных на лечение или нерегулярно принимающих препараты появится дополнительный стимул для регулярного приема небиволола и увеличения приверженности лечению с учетом позитивного влияния препарата на костную массу.

При лечении АГ у пациенток с остеопенией или ФР остеопороза целесообразно исследовать МЦ методом ЛДФ для дополнительной оценки эффективности терапии.

Рекомендации, сформулированные в работе, позволят влиять на сопутствующую патологию при лечении АГ у пациенток постменопаузального периода с остеопенией или ФР остеопороза.

**Внедрение в практику.** Результаты исследования внедрены в работу отдела профилактики метаболических нарушений ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава РФ.

**Апробация диссертации.** Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании апробационной комиссии ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России по апробациям кандидатских диссертаций 01 июня 2016г.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ. Четыре публикации представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий».

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение), выводов, практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 77 отечественных и 148 зарубежных источников. Диссертация изложена на 92 страницах компьютерной верстки, иллюстрирована 12 таблицами и 7 рисунками.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В сравнительное, рандомизированное, контролируемое исследование были включены 286 женщин постменопаузального периода в возрасте 50-65 лет, не принимавшие регулярно какие-либо препараты, с АГ 1 степени: САД $\geq$ 140 и  $\leq$ 159 мм рт. ст., ДАД $\geq$ 90 и  $\leq$ 99 мм рт.ст.

### ***Критерии включения:***

- ✓ Возраст 50-65 лет
- ✓ Постменопаузальный период
- ✓ Остеопения
- ✓ АГ 1 степени

- ✓ Подписание информированное согласие на участие в исследовании
- ✓ Отсутствие противопоказаний к назначению β-АБ

***Критерии исключения:***

- ✓ Наличие у пациенток заболеваний, вызывающих вторичный остеопороз - ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет, гипертиреоз
- ✓ Злокачественных заболеваний, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких
- ✓ Прием препаратов, влияющих на костный обмен - заместительная гормональная терапия, глюкокортикостероиды, препаратов для лечения остеопороза, цитостатиков
- ✓ Нарушение проводимости сердца (АВ-блокада II-III степеней)
- ✓ Нарушения сердечного ритма
- ✓ Наличие низкотравматических переломов в анамнезе
- ✓ Тяжелые соматические заболевания.

Схема исследования представлена на рисунке 1.

В течение 1 мес. пациентки придерживались рекомендаций по изменению образа жизни, контролировали уровень АД и ЧСС с занесением результатов в дневник. Через 1 мес. больные достигшие целевого уровня АД исключались из исследования (n=94), пациенткам безнормализации АД до начала приема терапии проводился клинический осмотр, антропометрическое обследование, измерение АД, ЧСС, регистрация ЭКГ, количественное определение МПК и исследование МЦ. Больные с верифицированной остеопенией были рандомизированы методом случайных чисел, сформированы две группы – основная (n= 47), получавших лечение небивололом (Небилет, Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ); 2,5-5 мг 1 раз в сут. и контрольная (n=45), получавших терапию ателололом (Ателолол Никомед, НИКОМЕД Дания АпС; от 25 мг до 50 мг 1 раз в сут.).



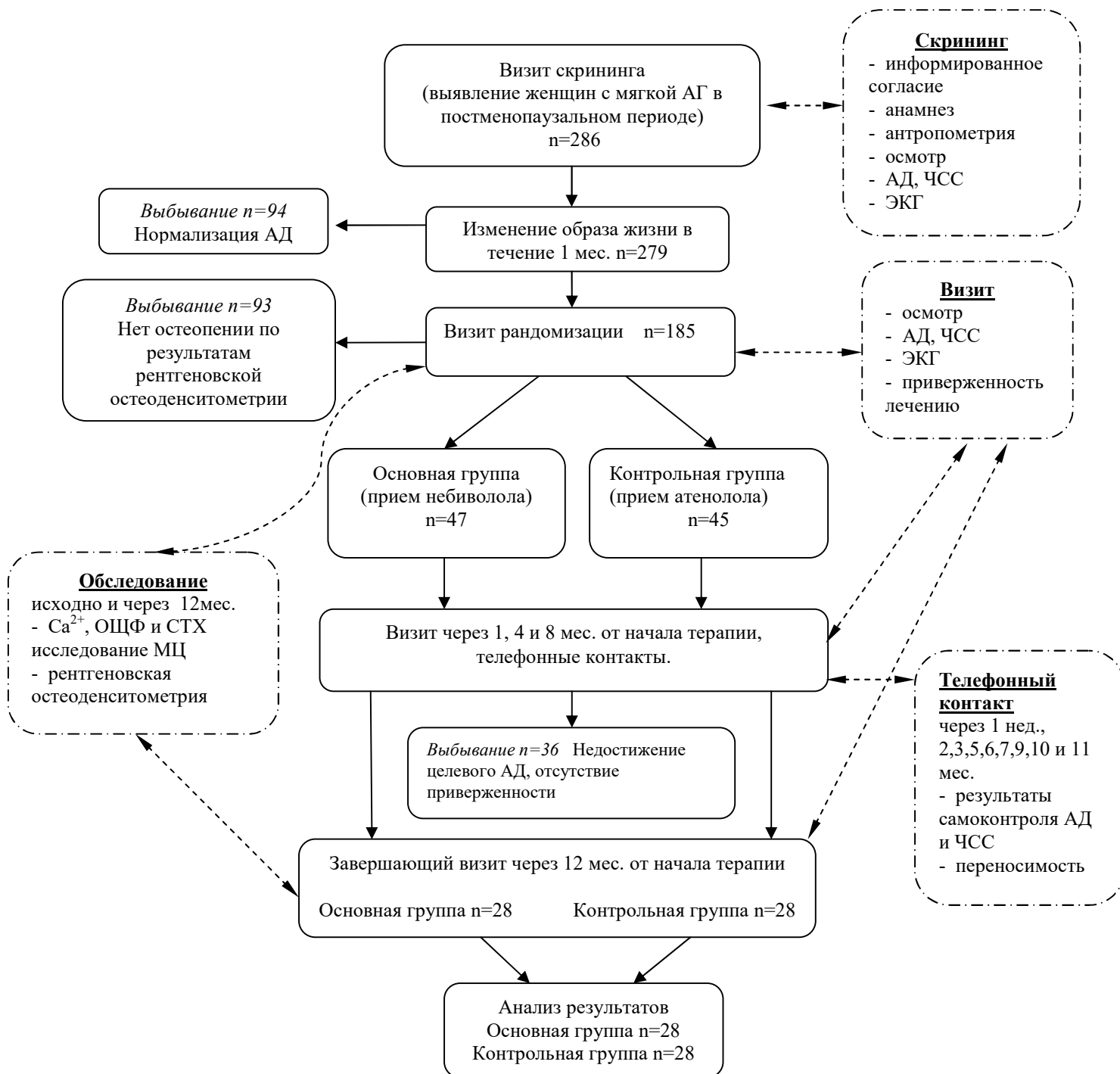


Рис. 1 Общая схема исследования.

Количественное определение МПК проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на остеоденситометре DELPHI W фирмы HOLOGIC (США) в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), ШБ и ПОБ в переднезадней проекции. Фиксировались абсолютные значения МПК в г/см<sup>2</sup> (BMD) и Т-критерии в СО (SD) в указанных выше областях. В соответствии с рекомендациями ВОЗ для женщин в постменопаузе ( $\geq 50$  лет) снижение МПК определяли по Т-критерию, где значение от -1,0 до -2,4 SD соответствовало остеопении.

Состояние МЦ исследовали методом ЛДФ с применением компьютеризированного одноканального лазерного анализатора капиллярного кровотока

«ЛАКК-02» - исполнение 1 (НПП «Лазма», Россия). Выбор метода ЛДФ обусловлен тем, что ЛДФ позволяет оценить как общий уровень периферической перфузии, так и особенности функционирования, регуляции кровотока в МЦР. Исходно исследовался базальный кровоток – оценивался уровень ПМ (перф.ед.), его СКО (перф. ед.) и Kv (%). Изменение ПМ отражает увеличение либо уменьшение тканевой перфузии, его СКО отражает изменчивость перфузии во времени – повышение данного параметра свидетельствует о более интенсивном функционировании регуляторных механизмов, а Kv дает представление о выраженности вазомоторной активности микрососудов. Также анализировался амплитудно-частотный спектр колебаний перфузии, вычисляемый с помощью алгоритма вейвлет-преобразования. Оценивали амплитуды колебаний: эндотелиальных (AmaxE, перф.ед.), нейрогенных (AmaxN, перф.ед.), миогенных (AmaxM, перф.ед.), респираторных (AmaxR, перф.ед.), а также уровень амплитуды колебаний перфузии в кардиальном диапазоне (AmaxC, перф.ед.). Активный механизм регуляции тканевого кровотока оценивали по показателям: нейрогенный тонус (НТ, у.е.), миогенный тонус (МТ, у.е.), эндотелиально-зависимый компонент тонуса (ЭЗКТ, у.е.). Пассивный механизм регуляции тканевого кровотока оценивали по показателям: респираторный ритм флуктуаций (R-ритм, %), кардиоритм (C-ритм, %). Кроме того, рассчитывали ВСС МЦР (%) и ИЭМ (у.е.), который отражает соотношение между активными и пассивными механизмами регуляции кровотока в МЦР. С целью выявления адаптационных резервов системы МЦ, а также для оценки общего функционального состояния МЦР проводилась ОкП. Во время ОкП определялись РКК (%), T1/2 (с.) и ГТМ.

Исследованием были предусмотрены визиты в клинический центр через 1,4 и 8 мес. терапии для проведения физикального осмотра, измерения АД и ЧСС, проведения ЭКГ и контроля приверженности лечению. Кроме того, через 1 нед., 2,3,5,6,7,9,10 и 11 мес. от начала терапии были предусмотрены телефонные контакты для контроля переносимости терапии и получения результатов самостоятельных измерений АД и ЧСС.

Через 12 мес. терапии пациентки проходили клинический осмотр, антропометрическое обследование, измерение АД, ЧСС, регистрацию ЭКГ, количественное определение МПК и исследование МЦ.

Исходно и через 12 мес. приема антигипертензивной терапии в сыворотке крови определялись показатели кальциевого обмена и костного метаболизма:  $Ca^{2+}$ , ОЩФ, СТХ методом  $\beta$ -crosslaps.

После рандомизации 32 пациентки выбыли из исследования в связи с недостижением целевого уровня АД на фоне терапии предусмотренной исследованием, 4 - в связи с нерегулярным приемом назначенной терапии.

## Статистический анализ

Статистика и планирование результатов настоящего исследования были выполнены на основе стандартных алгоритмов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ SAS (SAS-Institute, США). Количественные показатели - антропометрические данные, длительность постменопаузы, результаты денситометрии и МЦ представлены в виде средних величин (M)±ошибка среднего (m). Оценка достоверности межгрупповых различий для количественных показателей проводилась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка достоверности динамики показателей за время лечения проводилась с помощью t-критерия Стьюдента для парных измерений. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основная и контрольная группы были сопоставимы по большинству параметров, за исключением возраста, продолжительности постменопаузы (разница между группами не превышает пятилетний период) и максимального значения ПМ при ОкП (таблица 1).

На фоне 12 мес. приема небиволола и атенолола отмечалось достоверное снижение САД, ДАД и ЧСС с достижением целевого уровня (таблицы 2 и 3).

По данным ЛДФ отмечен исходно сниженный уровень базального кровотока, что проявляется низким уровнем ПМ в основной и контрольной группах (рисунок 2). Снижение ПМ у пациентов с АГ подтверждено и другими исследователями (Маколкин В.И. и др., 2002; Назварова А.В. и др., 2014). По данным ЛДФ, базальный кровоток у пациентов основной группы на фоне терапии небивололом характеризовался увеличением ПМ - исходно -  $2,03 \pm 0,12$  перф.ед., на терапии  $3,93 \pm 0,15$  перф.ед. ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о улучшении тканевой перфузии, а также увеличением Kv с  $20,3 \pm 1,3\%$  до  $24,3 \pm 1,6\%$  ( $p < 0,001$ ) (таблица 3), что косвенно отражает улучшение адаптации системы МЦ к постоянно меняющимся потребностям тканей и возможное увеличение эффективности функционирования активных механизмов регуляции микрокровоотока. В группе контроля отмечалось снижение ПМ и Kv, что было расценено как ухудшение тканевой перфузии.

## Клиническая характеристика пациенток

Параметр	Основная группа (n=28) M±m	Контрольная группа (n=28) M±m
Возраст, лет	58,9±1,0	55,4±0,9*
Рост, см	160,9±1,2	161,3±1,3
Вес, кг	73,9±1,4	70,3±2,6
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,7±0,7	27,1±1,1
Наличие факта курения, n (%)	1 (3,6)	1(3,6)
Продолжительность постменопаузы, лет.	11,4±1,3	7,5±1,2*
САД, мм рт.ст.	143,4±1,9	143,2±1,5
ДАД, мм рт.ст.	85,8±1,2	88,6±1,0
ЧСС, уд/мин.	70,3±1,5	71,6±1,6
МПК (L1-L4), г/см <sup>2</sup>	0,867±0,008	0,886±0,02
T-критерий (L1-L4), SD	-1,66±0,08	-1,48±0,14
МПК ШБ, г/см <sup>2</sup>	0,696±0,009	0,698±0,013
T-критерий ШБ, SD	-1,39±0,08	-1,36±0,12
МПК ПОБ, г/см <sup>2</sup>	0,872±0,010	0,843±0,019
T-критерия ПОБ, SD	-0,58±0,078	-0,79±0,158
ПМ, перф. ед.	2,03±0,12	2,06±0,13
СКО, перф. ед.	0,41±0,03	0,40±0,04
Kv, %	20,29±1,32	21,28±2,14
ПМmin, перф. ед.	0,28±0,07	0,34±0,06
ПМmax, перф. ед.	5,93±0,51	7,74±0,60*
РКК, %	313,9±25,7	379,9±28,5
T ½, с	17,69±1,75	17,1±0,87
Уровень СТХ, нг/мл	0,367±0,031	0,369±0,028
Уровень Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,29±0,02	1,31±0,01
Уровень ОЦФ, Е/л	202,2±10,7	185±8,5

Примечание: \* - p<0,05 при межгрупповом сравнении.

Таблица 2

## Динамика уровня АД и ЧСС на фоне терапии небивололом

Параметр	Основная группа (n=28)				
	M±m				
	Исходно	Через 1 мес.	Через 4 мес.	Через 8 мес.	Через 12 мес.
САД, мм рт.ст.	143,4±1,9	128,6±1,3*	122,4±0,7*	123,6±0,9*	121,4±0,8*
ДАД, мм рт. ст.	85,8±1,2	74,2±2,2*	75,0±1,4*	73,3±0,8*	72,3±0,7*
ЧСС, уд. в мин.	70,3±1,5	64,1±0,6*	61,6±0,7*	62,5±0,8*	61,2±0,9*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением в той же группе.

Таблица 3

## Динамика уровня АД и ЧСС на фоне терапии атенололом

Параметр	Контрольная группа (n=28)				
	M±m				
	Исходно	Через 1 мес.	Через 4 мес.	Через 8 мес.	Через 12 мес.
САД, мм рт.ст.	143,2±1,5	120,5±1,4*	123,2±1,4*	121,3±0,8*	119,4±0,6*
ДАД, мм рт. ст.	88,6±1,0	76,3±1,2*	72,3±1,1*	73,476,3±0,8*	70±1,0* <sup>†</sup>
ЧСС, уд. в мин.	71,6±1,6	60,2±1,1*	60,6±0,9*	59,9±0,7*	59,6±0,6*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением в той же группе; <sup>†</sup> -  $p < 0,001$  при сравнении с аналогичным показателем в противоположной группе.

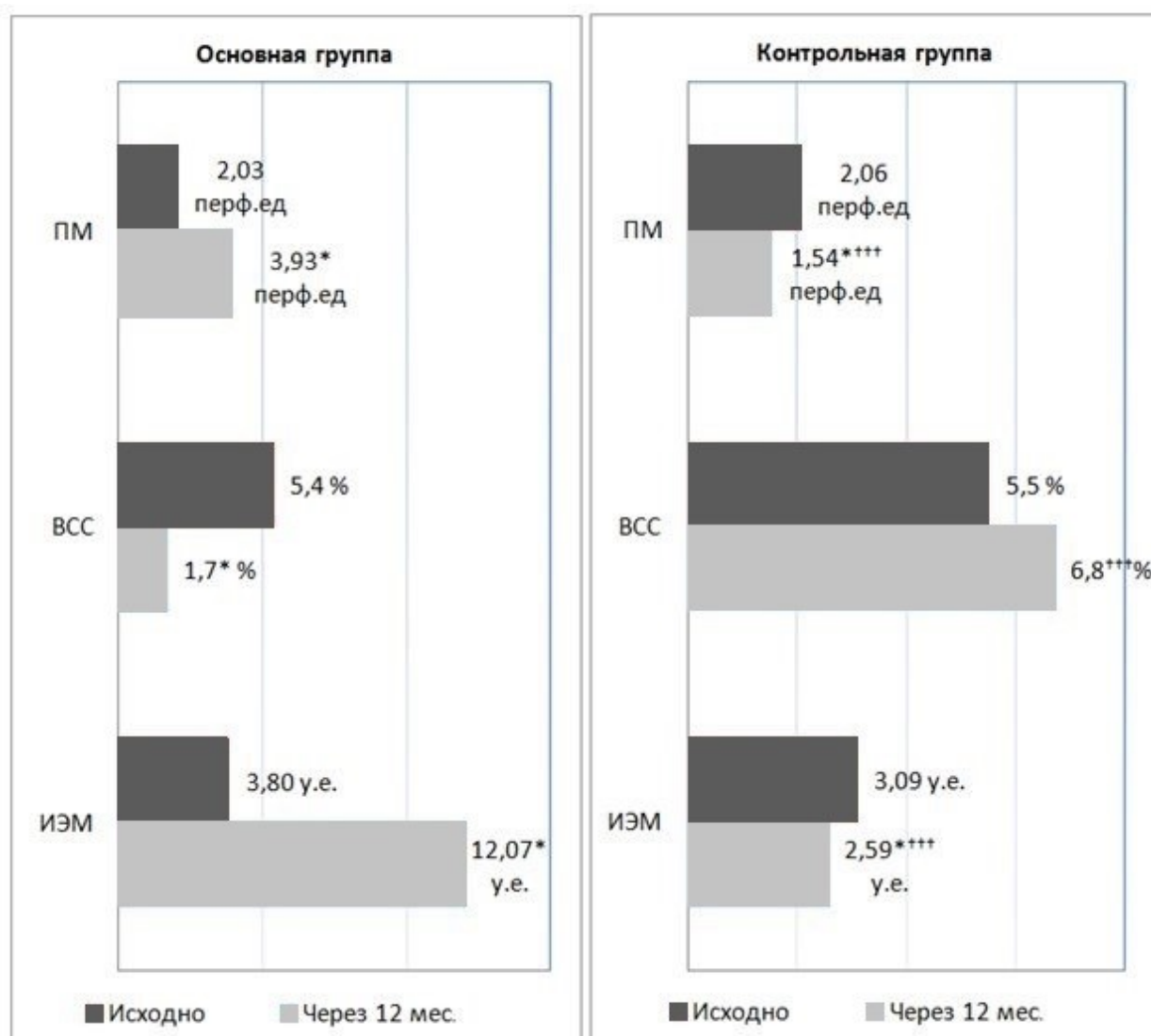
При анализе амплитудно-частотного спектра (таблица 4) на фоне приема небиволола отмечалось увеличение амплитуд флуктуаций в нейрогенном, миогенном и эндотелиальном диапазонах, что отражает усиление активных механизмов регуляции микрокровотока. На фоне терапии атенололом зарегистрировано достоверное снижение АтахЕ, в то время как амплитуды флуктуаций в нейрогенном и миогенном диапазонах имели тенденцию к снижению, но эта динамика не достигла достоверного уровня. В основной группе выявлено снижение респираторного и кардиального ритмов колебаний, в то время как в группе контроля отмечалось снижение уровня данных параметров без достижения значимого уровня.

## Динамика параметров МЦ на фоне антигипертензивной терапии

Показатель МЦР	Основная группа (n=28) M±m		Контрольная группа (n=28) M±m	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
СКО, перф. ед.	0,41±0,03	0,84±0,06*	0,40±0,04	0,25±0,02* <sup>†††</sup>
Kv, %	20,3±1,3	24,3±1,6*	21,3±2,1	18,4±1,8 <sup>†††</sup>
AmaxE, перф. ед.	0,17±0,03	0,46±0,02*	0,21±0,02	0,12±0,01* <sup>†††</sup>
AmaxM, перф. ед.	0,20±0,03	0,42±0,01*	0,14±0,01	0,11±0,01 <sup>†††</sup>
AmaxN, перф. ед.	0,24±0,04	0,49±0,02*	0,20±0,03	0,17±0,02 <sup>†††</sup>
AmaxR, перф. ед.	0,08±0,01	0,05±0,01*	0,08±0,01	0,07±0,01
AmaxC, перф. ед.	0,11±0,01	0,07±0,01*	0,10±0,01	0,09±0,01
ПШ, у.е.	1,38±0,12	1,22±0,06	1,44±0,14	2,09±0,26* <sup>††</sup>
ПМmin, перф. ед.	0,28±0,07	0,50±0,08*	0,34±0,06	0,21±0,04* <sup>††</sup>
ПМmax, перф. ед.	5,93±0,51	9,67±1,17*	7,74±0,60	5,73±0,59* <sup>†††</sup>
T ½, с	17,69±1,75	29,52±1,33*	17,1±0,87	19,74±0,77* <sup>†††</sup>

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением в той же группе; † -  $p < 0,05$ , †† -  $p < 0,01$ , ††† -  $p < 0,001$  при сравнении с аналогичным показателем в противоположной группе.

На терапии небивололом отмечается снижение ВСС, в то время как в контрольной группе ВСС увеличилось, но недостоверно (рисунок 2). ИЭМ является интегральным показателем соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевой перфузии. В настоящем исследовании получено статистически значимое увеличение ИЭМ в основной группе, в то время как в группе контроля отмечалось снижение ИЭМ не достигшее достоверного уровня ( $p=0,378$ ) (рисунок 2).



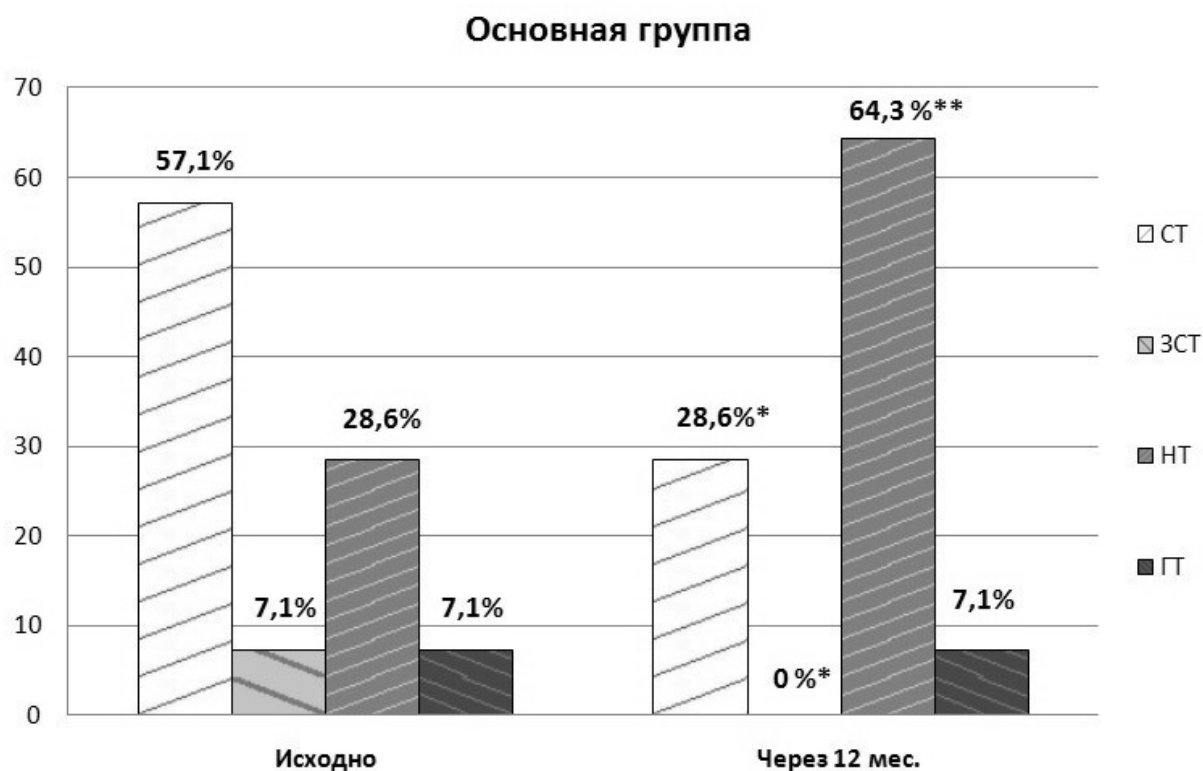
Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением в той же группе; † -  $p < 0,05$ , †† -  $p < 0,01$ , ††† -  $p < 0,001$  при сравнении с аналогичным показателем в противоположной группе.

Рис. 2 Динамика параметров МЦ.

При ОкП в основной группе отмечалось значимое увеличение ПМ<sub>тах</sub> на  $120 \pm 37$  % ( $p < 0,01$ ), которая считается преимущественно нейрогенной реакцией и реализуется при участии NO и нейропептида кокальцигенина. В контрольной группе отмечена обратная динамика данного параметра, что может указывать на усугубление застойно-стазических явлений в веноулярном звене МЦР (таблица 4). В группе контроля также отмечалось достоверное снижение РКК, что отражает угнетение вазомоторных реакций, приводящее к нарушению компенсаторно-приспособительных механизмов МЦР (рисунок 2). На фоне терапии небивололом РКК достоверно увеличился ( $p < 0,001$ ).  $T_{1/2}$  до терапии в обеих группах было снижено (таблица 4), что указывает на более быструю нормализацию кровотока за счет высокой реактивности прекапилляров, т.е. склонности их к спазму,

вероятно, за счет измененной вазодилатирующей способности эндотелия. На фоне терапии Т ½ в основной группе достоверно выросло и достигло уровня нормальных значений, что составляет 25-40 с. В группе контроля показатель также достоверно увеличился, однако, нормальных значений не достиг.

Комплексная оценка результатов исследования МЦ позволила выявить у пациенток гетерогенность ГТМ. Структура ГТМ на фоне терапии представлена на рисунках 3 и 4. До лечения в основной группе 57,1 % пациенток имели СТ МЦ, 7,1 % ЗСТ МЦ, также 7,1% имели ГТ МЦ и у 28,6 % был выявлен НЦТ МЦ. В группе контроля до терапии 64,3 % пациенток имели СТ, 7,1 % ЗСТ, 7,1 % ГТ и 21,4 % НЦТ. На фоне терапии небивололом увеличилось количество пациенток с НЦТ МЦ и достигло 64,3 % ( $p<0,01$ ), количество больных со СТ МЦ снизилось до 28,57 % ( $p<0,05$ ), ГТ МЦ сохранялся у 7,1 %, ЗСТ МЦ не определялся после 12 мес. приема небиволола ( $p<0,05$ ). На фоне терапии атенололом количество пациенток с НЦТ МЦ составило 14,3% ( $p=0,487$ ), вдвое возросла доля ГТ МЦ и составила 14,3% ( $p=0,384$ ), доли ЗСТ МЦ и СТ МЦ не изменились.



Примечание: \* -  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$  при сравнении с исходным значением.

Рис. 3 Динамика ГТМ в основной группе на фоне антигипертензивной терапии.



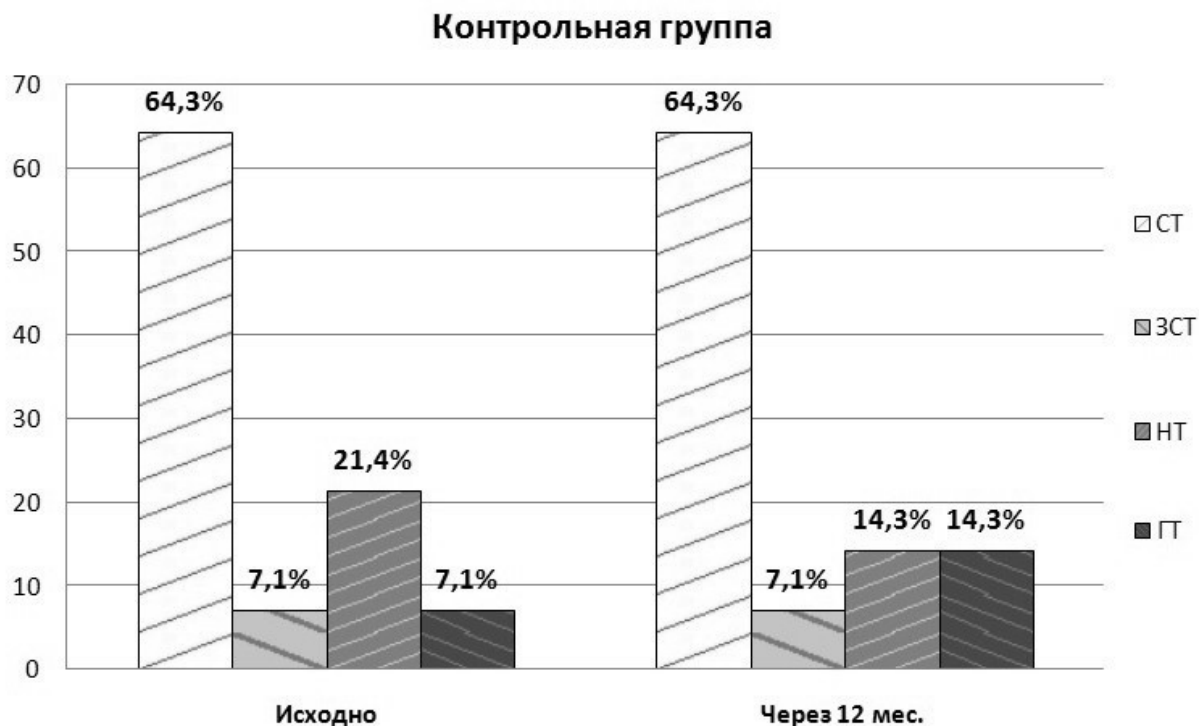


Рис. 4 Динамика ГТМ в контрольной группе на фоне антигипертензивной терапии.

Таким образом, можно говорить о положительном влиянии небиволола на МЦ, что выразалось в увеличении перфузии, снижении шунтового кровотока, ВСС, снижении спастических и застойных явлений в МЦР, в то время как на фоне терапии атенололом отмечалась отрицательная динамика основных показателей МЦ чаще без достижения достоверного значения.

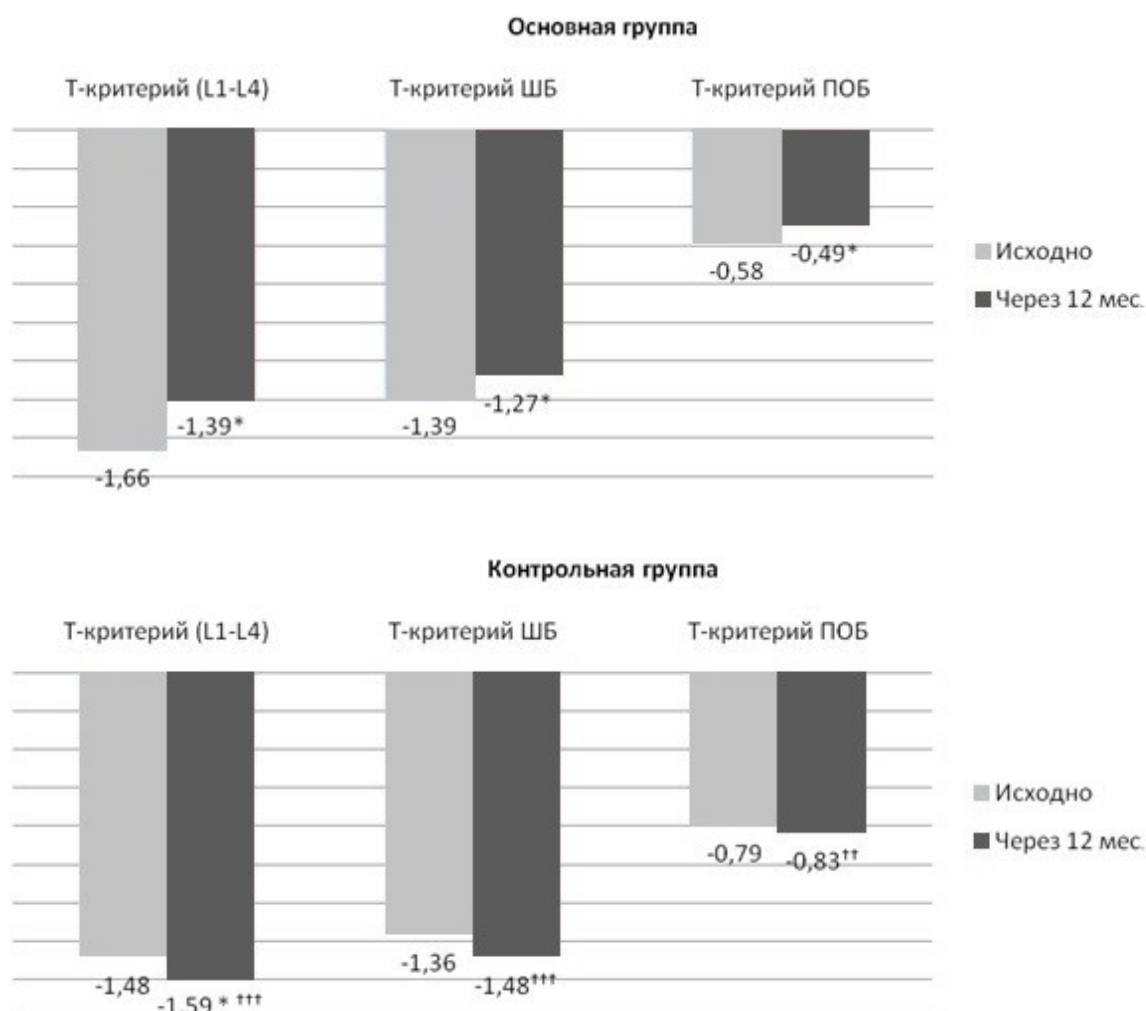
За время исследования у пациенток основной группы отмечено значимое увеличение МПК во всех исследуемых отделах скелета, в то время как в контрольной группе МПК снижалась (рисунок 5 и таблица 5). Таким образом, происходит значимое увеличение костной массы на фоне терапии небивололом, а динамику показателей денситометрии на терапии атенололом можно оценивать как физиологическую потерю костной массы.

При анализе результатов лабораторных данных значимой динамики уровня  $Ca^{2+}$  на фоне терапии не выявлено. В группе контроля отмечен достоверный рост уровня ОЩФ, что связано с продолжающимся процессом резорбции костной ткани. Имела место достоверная динамика уровня СТХ – фрагмента коллагена I типа, что отражено на рисунке 6. В исследовании получено снижение уровня данного маркера в основной группе на  $17,7 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,001$ ) и повышение его в контрольной группе на  $44,7 \pm 11,2\%$  ( $p < 0,001$ ).

### Динамика МПК на фоне антигипертензивной терапии

Параметр	Основная группа (n=28) M±m		Контрольная группа (n=28) M±m	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
	МПК (L1-L4), г/см <sup>2</sup>	0,867±0,008	0,894±0,011*	0,886±0,015
МПК ШБ, г/см <sup>2</sup>	0,696±0,49	0,71±0,06	0,698±0,07	0,684±0,07*†††
МПК ПОБ, г/см <sup>2</sup>	0,872±0,05	0,883±0,05*	0,843±0,1	0,840±0,1†

Примечание: \* - p<0,05 при сравнении с исходным значением в той же группе; † - p<0,05, ††† - p<0,001 при сравнении с аналогичным показателем в противоположной группе.



Примечание: \* - p<0,05 при сравнении с исходным значением в той же группе; †† - p<0,01, ††† - p<0,001 при сравнении с аналогичным показателем в противоположной группе.

Рис. 5. Динамика Т-критерия на фоне терапии.

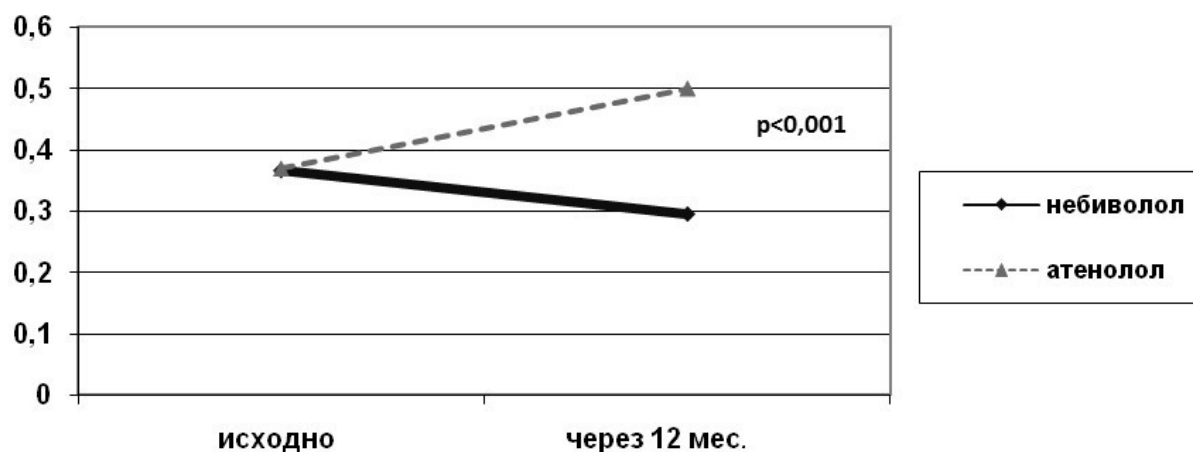


Рис. 6 Динамика уровня СТХ на фоне антигипертензивной терапии.

При анализе корреляционной связи между показателями МЦ и МПК до начала терапии получена достоверная корреляция между показателями МЦ и МПК в позвоночнике, но она не достигает достоверных значений в ШБ и ПОБ для большинства параметров. Вероятно, это связано с тем, что ШБ имеет менее развитую сосудистую сеть в сравнении с позвоночником. Отрицательная корреляционная связь ПМ max с параметрами МПК позвоночника объясняется тем, что высокий уровень ПМ max расценивается как склонность к спазму МЦР. При спазме МЦР кровоток ухудшается, что приводит к снижению перфузии костной ткани и в дальнейшем к снижению костной массы. Коэффициенты корреляции до терапии представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Коэффициенты корреляции (r) между показателями МЦ и МПК в общей группе пациентов до лечения**

Параметр	МПК L1-L4	Т-критерий L1-L4	МПК ШБ	Т-критерий ШБ	МПК ПОБ	Т-критерий ПОБ
ПМ	0,42*	0,45*	-0,02	-0,02	0,2	0,18
ИЭМ	0,3*	0,27*	-0,04	-0,05	0,09	0,1
ПМ min	0,34*	0,34*	-0,14	-0,14	0,29*	0,27*
ПМ max	-0,34*	-0,33*	-0,11	-0,1	-0,04	-0,06

Примечание: \* - при  $p < 0,05$

При анализе корреляционной связи между параметрами МПК и МЦ через 12 мес. терапии сохранялась и стала более выраженной положительная корреляция между МПК позвоночника и параметрами МЦ (ПМ, ИЭМ, ПМ min). Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь между показателями МЦ (ПМ и ИЭМ) и МПК в

области ШБ и ПОБ, что позволяет сделать вывод о улучшении перфузии этих областей на фоне терапии небивололом. Коэффициенты корреляции на фоне лечения представлены в таблице 7.

**Таблица 7**

**Коэффициенты корреляции (r) между показателями МЦ и МПК в основной и контрольной группах после лечения**

Параметр		МПК L1-L4	Т- критерий L1-L4	МПК ШБ	Т- критерий ШБ	МПК ПОБ	Т- критерий ПОБ
ПМ	Все	0,69***	0,66***	0,45***	0,51***	0,36**	0,34*
	Основная группа	0,7***	0,58***	0,43*	0,47*	0,49**	0,26
	Контрольная группа	-0,1	-0,17	-0,1	-0,03	0,002	-0,07
ИЭМ	Все	0,7***	0,69*	0,41***	0,44***	0,27*	0,35***
	Основная группа	0,56***	0,52***	0,4***	0,38**	0,25*	0,18
	Контрольная группа	-0,09	-0,07	-0,12	-0,01	-0,002	-0,07
ПМ min	Все	0,52***	0,33*	0,34*	0,31*	0,3*	0,23*
	Основная группа	0,43*	0,41*	0,2	0,16	0,21	0,02
	Контрольная группа	-0,21	-0,11	0,09	0,06	0,3	0,27
ПМ max	Все	-0,48***	0,51***	0,1	0,09	0,21	0,21
	Основная группа	-0,59*	0,16	-0,25	0,26	-0,12	-0,22
	Контрольная группа	-0,15	-0,09	-0,22	-0,26	0,15	0,17

Примечание: \* - значение  $p < 0,05$ , при \*\* -  $p < 0,01$ , при \*\*\*  $p < 0,001$

При анализе взаимосвязи параметров МПК и МЦ через 12 месяцев терапии сохранялась и стала более выраженной положительная корреляционная связь между МПК позвоночника и показателями МЦ (ПМ, ИЭМ, ПМ мин). Кроме того, выявлена положительная корреляция между ПМ, ИЭМ и МПК в области шейки и проксимального

отдела бедра, что позволяет сделать вывод о улучшении перфузии этих областей на фоне терапии небивололом.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Исследование показало, что лечение небивололом женщин постменопаузального периода с АГ 1 степени, по данным рентгеновской денситометрии, способствовало увеличению костной массы во всех исследуемых отделах скелета и снижению костного обмена - уменьшение уровня маркера костной резорбции СТХ в сыворотке крови. При исследовании МЦ на фоне терапии небивололом отмечено усиление базального кровотока - увеличение ПМ, К<sub>v</sub>, СКО, снижение шунтового кровотока, положительная динамика параметров МЦ при ОкП - рост ИЭМ, уменьшение ВСС, а также нормализация ГТМ. В то же время на фоне терапии ателололом в целом наблюдались противоположные изменения не всегда достигающее достоверных значений.

Таким образом, продемонстрирована возможность небиволола оказывать положительное влияние не только на гемодинамические параметры, но на МПК за счет улучшения МЦ.

## **ВЫВОДЫ**

1. У женщин постменопаузального периода, страдающих артериальной гипертонией 1 степени, на фоне терапии небивололом в течение 12 мес. зарегистрировано улучшение параметров микроциркуляции, что выражалось в увеличении перфузии тканей (рост показателя микроциркуляции на 106,2%) и нормализации гемодинамических типов микроциркуляции (на 32,8% увеличилась доля пациенток с нормоциркуляторным типом микроциркуляции и вдвое уменьшилась доля больных со спастическим типом микроциркуляции).

2. Терапия ателололом в течение 12 мес. вызывала снижение перфузии тканей (снижение показателя микроциркуляции на 15,7% ) при этом динамика гемодинамических типов микроциркуляции отсутствовала.

3. Через 12 месяцев лечения небивололом отмечено увеличение минеральной плотности кости (увеличение минеральной плотности кости в позвоночнике на 3,1%, проксимальном отделе бедра на 1,3%, и стабилизация минеральной плотности кости в шейке бедра), в то время как терапия ателололом не вызывала прироста костной массы во всех исследуемых отделах скелета.

4. Снижение уровня маркера костной резорбции С-телопептида коллагена I типа на 17,7% после 12 месяцев лечения небивололом сопровождалось повышением минеральной плотности кости, в то время как на терапии ателололом отмечалось повышение уровня С-телопептида коллагена I типа на 44,7% и снижение минеральной плотности кости.

5. Выявлена положительная корреляционная связь между состоянием микроциркуляции и минеральной плотностью кости позвоночника у женщин с артериальной гипертонией I степени в постменопаузе.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- При выборе терапии пациенткам с мягкой АГ и остеопеническим синдромом или ФР остеопороза, рекомендовано учитывать протективный эффект небиволола на МПК.
- Наличие дополнительного протективного эффекта небиволола на МПК у женщин постменопаузального периода с мягкой АГ и остеопеническим синдромом или ФР остеопороза может быть дополнительным стимулом к увеличению приверженности лечению.
- Для дополнительной оценки эффективности лечения небивололом пациентов с АГ I степени и остеопеническим синдромом или ФР остеопороза целесообразно проведение исследования МЦ методом ЛДФ до и на фоне терапии.

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Небиеридзе Д.В., Федорченко И.Л., Сафарян А.С., Скрипникова И.А. Влияние кардиологических препаратов на течение остеопороза: миф или реальность? Лечащий врач. – 2013. - С. 50-53.
2. Федорченко И.Л., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Скрипникова И.А., Собченко К.Е. Сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз: что общего? Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. №5. – С. 116-119.
3. Тепоян И.Л., Небиеридзе Д.В., Скрипникова И.А., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Новиков В.Е., Мурашко Л.М. Влияние небиволола на минеральную плотность костной ткани у постменопаузальных женщин с мягкой артериальной

гипертонией. Рациональная фармакотерапия и профилактика. – 2015. - 11(3). – С. 293-296.

4. **Тепоян И.Л.**, Небиеридзе Д.В., Скрипникова И.А., Сафарян А.С. Влияние  $\beta$ -адреноблокатора небиволола на минеральную плотность костной ткани у постменопаузальных женщин с артериальной гипертонией // Сборник тезисов по материалам Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», Москва, 27-29 мая 2015г. - Том 18, (выпуск 2). – С. 110.

5. **Тепоян И.Л.**, Небиеридзе Д.В., Скрипникова И.А., Сафарян А.С., Новиков В.Е., Мурашко Л.М. Оценка плеiotропных эффектов небиволола: влияние на параметры микроциркуляции и костную ткань у женщин постменопаузального периода с мягкой артериальной гипертонией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15. № 2 – С. 26-31.

6. **Тепоян И.Л.**, Небиеридзе Д.В., Скрипникова И.А., Сафарян А.С. Влияние небивололана микроциркуляцию и минеральную плотность костной ткани у женщин постменопаузального периода страдающих мягкой артериальной гипертонией // Сборник тезисов по материалам XII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертония 2016: итоги и перспективы», 23-25 марта 2016г. – С. 16-17.

7. **Тепоян И.Л.**, Небиеридзе Д.В., Скрипникова И.А., Сафарян А.С. Влияние небиволола и атенолола на микроциркуляцию у женщин постменопаузального периода страдающих гипертонической болезнью. V международный форум кардиологов и терапевтов, 29-31 марта 2016. - Специальный выпуск журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика - №15. – С.189-190.