

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ II СТЕПЕНИ

Маркова Л.И., Радзевич А.Э.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии №1 факультета постдипломного образования

Резюме

Обследованы 30 больных артериальной гипертонией II стадии, средний возраст которых составил $51,93 \pm 7,96$ лет. В течение 6 мес. больные получали карведилол («Таллитон», Венгрия, «Egis») в суточной дозе 25-75 мг. Состояние микроциркуляции, гемореологического и липидного спектра оценивалось до и после лечения методом конъюнктивальной биомикроскопии на фотоцелевой лампе и с помощью лабораторных методов. Установлено корригирующее действие карведилола на исходно нарушенную микроциркуляцию за счёт преимущественного действия на сосудистое и капиллярное звено. Показано, что длительное применение карведилола не сопряжено с отрицательным действием на липидный профиль крови. Констатируется положительное влияние препарата на гемореологический профиль.

Ключевые слова: карведилол, артериальная гипертония, микроциркуляция, липидный спектр крови, гемореология.

Бета-адреноблокаторы являются препаратами первой линии для лечения больных артериальной гипертонией [АГ]. Но, несмотря на большую популярность этих препаратов, существует ряд ограничений к их применению, что связано с их способностью повышать сопротивление периферических и коронарных сосудов [1]. Поэтому в последнее время популярны бета-адреноблокаторы, обладающие способностью вызывать вазодилатацию. К таким препаратам относится карведилол, обладающий способностью блокировать бета1-, бета2- и альфа1-адренорецепторы. Вазодилатирующий эффект препарата реализуется за счёт блокады альфа1-адренорецепторов, что способствует улучшению функциональных свойств эндотелия за счёт высвобождения таких вазодилатирующих веществ, как простагландины, оксид азота и др. [1,9]. Высказывается предположение, что вазодилатация обеспечивается ещё одним механизмом — блокадой кальциевых каналов. В настоящее время накоплен достаточный опыт лечения больных артериальной гипертонией карведилолом и доказано, что препарат обладает достаточным гипотензивным действием [2,5,8]. Но, как известно, требования к антигипертензивным средствам не ограничиваются наличием только данного эффекта. Препараты должны обладать оптимальным протективным действием в отношении поражённых органов-мишеней, корригировать нарушенный метаболический профиль или проявлять метаболическую нейтральность [10]. Целью данного исследования явилось изучение корригирующего действия карведилола («Таллитон», фармацевтическая компания «Egis», Венгрия) на микроциркуляцию, гемореологию и липидный профиль крови у больных АГ II степени.

Материал и методы

В исследование включено 35 больных в возрасте от 35 до 65 лет (15 мужчин, 20 женщин, средний возраст — $51,93 \pm 7,96$ лет, продолжительность заболевания — $16,4 \pm 3,4$ года) с АГ II степени (по классификации ЕОГ/ЕОК, 2003; ВНОК, 2004). Критериями включения были: возраст от 35 до 65 лет, наличие у больных микроциркуляторных, гемореологических и липидных нарушений, отсутствие в анамнезе тяжёлой сопутствующей патологии: хронических заболеваний лёгких, почек, печени, эндокринных заболеваний, нарушений мозгового кровообращения и/или инфаркта миокарда в последние 6 месяцев, согласие и возможность пройти все этапы обследования. Все пациенты в течение 6-10 месяцев до проведения исследования принимали постоянно гипотиазид в суточной дозе 12,5 мг в комбинации с различными антигипертензивными препаратами. За 10-12 дней до исследования больным были отменены все принимаемые ранее препараты, за исключением гипотиазида. В этот период проводилось базовое обследование, а в случае существенного подъёма артериального давления (АД) больным назначались короткодействующие препараты. Повторное обследование проводилось через 3 и 6 месяцев. На 2,4,5 месяцах лечения больные делали консультативные визиты для контроля АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также переносимости лечения и выявления побочных эффектов. Завершили исследование 30 человек (3 пациента были исключены из исследования по причине несоблюдения его протокола, у 2 больных отмечались побочные эффекты в виде головной боли). Начальная доза карведилола составила 25 мг однократно в сутки, в случае отсутствия снижения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) на 10% и 5% соответ-

ственно, от исходного уровня, через 2 недели доза увеличивалась на 25 мг в сутки. Увеличение суточной дозы до 50 мг потребовалось 22 больным, до 75 мг – 6 больным (в два приёма – 50 мг и 25 мг), 25 мг однократно продолжали принимать 2 пациента. Длительность лечения составила 6 месяцев.

Проводились следующие методы исследования: конъюнктивальная биомикроскопия, определение липидного спектра крови и гемореологического профиля.

Исследование микроциркуляторного русла проводилось с помощью фотошелевой лампы фирмы «Opton» (Германия). Использовалась количественно-качественная оценка периферического кровотока [7]. Признак количественно оценивался в баллах: 1 балл – при его слабой выраженности, 2 балла – при его резкой выраженности или частой встречаемости, 0 баллов – при его отсутствии. Отдельно количественно оценивались: ИПИ – индекс периваскулярных изменений, ИКИ – индекс капиллярных изменений, ИСИ – индекс сосудистых изменений, ИВИ – индекс внутрисосудистых изменений, ОКИ – общий конъюнктивальный индекс.

Липидный спектр крови. Уровень общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным методом с использованием реактивов фирмы «Boehringer Mannheim». Расчёт липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определялся по формуле Фридвалда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л (400 мг/дл). При более высоком уровне ТГ ХС ЛПНП определялся методом препаративного ультрацентрифугирования. Определение индекса атерогенности (ИА) проводили по стандартной формуле (А.Н. Климов, И.Е. Ганелина, 1975 г.): $ИА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$ [6].

Исследование реологических свойств крови: определяли показатель гематокрита (Ht, %), вязкость крови на скоростях сдвига 200 с^{-1} , 100 с^{-1} и 20 с^{-1} , вязкости плазмы при скорости сдвига 100 с^{-1} , индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ), индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ), фибриноген плазмы (ФБ).

Результаты исследования оценивались с помощью стандартных методов вариационной статистики, с использованием пакета программ «STATISTICA 6,0». Применялись стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок) и критерии значимости. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У обследуемых больных средние показатели САД и ДАД в исходном состоянии составили $174,6 \pm 10,7$ мм рт. ст. и $109,5 \pm 8,8$ мм рт. ст., ЧСС = $75,7 \pm 6,8$ уд/мин. АД снижалось уже после однократного приё-

ма препарата, максимальный гипотензивный эффект развивался через 1-2 недели и сохранялся до конца исследования. В течение 6 месяцев лечения САД и ДАД достоверно снизилось на 18,9% и 17,3% соответственно ($p < 0,05$). ЧСС уменьшилась до $62,3 \pm 3,5$ уд/мин ($p < 0,05$). Препарат хорошо переносился больными, не отмечалось развития побочных эффектов, толерантности. В процессе наблюдения отмечена приверженность больных к лечению карведилолом. Результаты проведенного исследования позволяют рассматривать Таллитон как высокоэффективный антигипертензивный препарат, для которого характерна хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов. Целевой уровень АД достигнут к концу лечения у 80% больных.

При исследовании микроциркуляторного русла в исходном состоянии у 90% больных были отмечены изменения в периваскулярном пространстве, характерные для синдрома хронической гипертензии – от умеренного до выраженного распространения периваскулярного отёка, единичные геморрагии, очаговый липоидоз. Нарушения сосудистого и внутрисосудистого звеньев микроциркуляции констатированы практически у всех больных, но с различной степенью выраженности. Прослеживалась неравномерность калибра сосудов, артериолоспазм, извитость венул, соотношение артериол к венулам регистрировалось на уровне 1:4 у 75% больных, микроаневризмы прослеживались не только в венулах, но и в артериолах, имелись участки «разрежения». Скорость кровотока во всех отделах микроциркуляторного русла была замедленной, ретроградный кровоток отмечен у 45% больных, необратимая блокада кровотока – у 30%; у 55% наблюдался «сладж-синдром», при этом регистрировались «микрोगлыбки» агрегатов во всех отделах русла у 60% больных. У половины больных зафиксировано расширение лимбальных капилляров с начальными проявлениями дилатационной капилляропатии лимба.

У трети больных выявлены стазы и маятникообразное движение крови в прекапиллярах. Выявленные нарушения микроциркуляции подтвердили наличие у исследуемых больных сосудистого ремоделирования, которое из адаптивного трансформировалось в патологическое [3,4].

На фоне терапии карведилолом уже через 4 недели (табл. 1) отмечалось достоверное уменьшение конъюнктивальных индексов, что нашло отражение в визуальной картине микроциркуляторного русла: исчез периваскулярный отёк, уменьшилось количество геморрагий, расширился калибр сосудов, исчезла извитость множества артериол, наметилась тенденция к увеличению плотности капилляров. Таким образом, изменения касались преимущественно сосудистых и капиллярных звеньев микроциркуляции.

Таблица 1

Динамика микроциркуляторных нарушений АГ II степени на фоне терапии карведилолом (M±m)

Конъюнктивальный индекс	Исходно (n=35)	Через 4 недели (n=33)	Через 6 месяцев (n=30)	Δ1%	Δ2%
ИПИ	4,95±0,70	4,51±0,63	4,41±0,60	-8,90*	-10,70*
ИСИ	15,40±2,53	14,00±2,43	13,70±2,00	-9,10*	-11,05*
ИКИ	3,68±0,84	3,33±0,81	3,32±0,75	-9,63*	-9,87*
ИВИ	15,21±4,01	14,42±3,80	14,09±3,00	-5,00	-7,36*
ОКИ	39,24±7,40	36,18±6,00	35,28±5,50	-7,82*	-10,09*

Примечание: *p<0,05; Δ1,% - изменение показателя через 4 недели, Δ2,% - через 6 месяцев, относительно исходного уровня.

Внутрисосудистые изменения к 4-й неделе терапии подверглись меньшему воздействию карведилола. Отмечено улучшение внутрисосудистого кровотока, но показатель ИВИ не достиг степени достоверности, что обусловлено выраженными нарушениями гемореологических свойств крови у больных АГ II степени [6].

Как видно из табл. 1, к концу исследования произошло дальнейшее улучшение показателей микроциркуляции, в результате чего достоверно снизились конъюнктивальные индексы. Сохранялась лишь неравномерность калибра микрососудов, артериоло-венулярные соотношения составляли 2:3. Можно заключить, что карведилол оказывал корректирующее действие в отношении нарушенной микроциркуляции. Преимущественное воздействие препарат оказывал на сосудистое звено, реализованное благодаря вазодилатирующему эффекту препарата.

Исходный уровень ОХ составил 219,3±9,6 мг/дл; ХЛПВП – 46,5±3,3 мг/дл; ХЛПНП – 142,6±8,4 мг/дл; ТГ – 155,2±19,2 мг/дл; КА – 3,99±0,56. Липидный профиль крови не претерпел существенных изменений за время лечения. Наметилась начальная тенденция к увеличению ЛПВП и снижению ЛПНП. Через 6 месяцев лечения, соответственно – 218,4±9,2 мг/дл; 47,6±2,8 мг/дл; 140,1±7,6 мг/дл; 154,3±18,4 мг/дл; КА – 3,86±0,49. Таким образом, при длительном применении карведилола не выявлено неблагоприятных метаболических эффектов, что, по-видимому, обусловлено антиоксидантной активностью препарата, предотвращением перекисного окисления

ЛПНП. Кроме того, блокада препаратом бета1-адренорецепторов вызывает вазодилатацию, вследствие чего улучшается гемодинамика и уменьшается выраженность дислипидемии [2,8].

Нарушения гемореологического профиля у больных проявилось высокими показателями вязкости крови на всех скоростях сдвига и особенно при скорости 20 сек⁻¹сП, повышением уровня фибриногена, увеличением агрегации эритроцитов на фоне повышенного гематокрита. Уменьшение ИДЭ свидетельствовало о повышении ригидности эритроцитарных мембран, что обусловлено, по-видимому, увеличением молярного отношения холестерина к фосфолипидам [6]. Снижение деформационных свойств эритроцитов явилось причиной нарушения кровотока в микрососудах и, как следствие, обеднения сети артериол и капилляров. На фоне 4-недельного приёма карведилола (табл.2) наметилась тенденция к улучшению гемореологического профиля. Более выраженные изменения касались динамики ФБ и Нt (снижение на 3,0% и 2,89%, соответственно).

Через 6 месяцев исследования показатели гемореологии приобрели более выраженную тенденцию к улучшению. Длительная терапия карведилолом оказывала положительное влияние на нарушенную гемореологию, что проявилось улучшением показателей текучести крови, сопровождавшимся уменьшением ИАЭ, ФБ, Нt и увеличением ИДЭ, но показатели не достигли уровня достоверности. По-видимому, для достижения значимых результатов необходим более длительный приём препарата. Благоприятное

Таблица 2

Динамика показателей гемореологии при АГ II степени на фоне терапии карведилолом (M±m)

Показатели	До лечения (n=35)	Через 4 нед. (n=33)	Через 6 мес. (n=30)	Δ% 1	Δ%2
200сек ⁻¹ сП	5,59±0,38	5,51±0,38	5,41±0,36	-1,52	-3,15
100сек ⁻¹ сП	5,88±0,44	5,78±0,45	5,67±0,43	-1,73	-3,54
20сек ⁻¹ сП	8,77±0,11	8,60±0,11	8,39±0,09	-1,92	-4,35
ВП 100сек ⁻¹ сП	2,61±0,10	2,57±0,10	2,54±0,11	-1,66	-2,65
ИАЭ	1,63±0,06	1,60±0,06	1,59±0,05	-1,96	-2,45
ИДЭ	1,04±0,03	1,05±0,03	1,07±0,02	+1,12	+2,57
ФБ мг%	479,11±48,03	464,74±46,03	460,95±45,14	-3,00	-3,79
Нt, %	49,45±4,90	48,02±4,80	47,65±4,70	-2,89	-3,64

Примечание: Δ1% - изменение показателя через 4 недели, Δ2% - через 6 месяцев, относительно исходного уровня.

действие карведилола на гемореологический профиль обусловлено фармакологическими особенностями его действия, которые обеспечивают ему преимущества перед обычными бета-адреноблокаторами. Карведилол, обладая альфа-адреноблокирующей активностью, способствует снижению содержания холестерина в мембранах эритроцитов, улучшая их гемореологические свойства [1,8].

Препарат, уменьшая вязкость плазмы, агрегацию эритроцитов и корректируя микроциркуляторный кровоток, проявляет, тем самым, свой антипролиферативный эффект, что способствует регрессу патологических изменений в органах-мишенях у больных АГ II степени.

Таким образом, обладая уникальными фармакологическими свойствами, сочетая бета-блокирующее и сосудорасширяющее действие, карведилол обеспечивает дополнительные возможности применения у

больных АГ с дислипидемией, выраженными нарушениями микроциркуляции и гемореологии.

Выводы

1. Длительная терапия Таллитонем в суточной дозе 25-75 мг больных АГ II степени оказывает корректирующее действие на нарушенную микроциркуляцию путем преимущественного воздействия на сосудистое и капиллярное звено.

2. Таллитон является метаболически нейтральным препаратом и не вызывает у больных АГ II степени нарушений липидного спектра крови.

3. При длительном лечении больных АГ II степени карведилол способствует снижению вязкостных свойств крови и плазмы, индекса агрегации эритроцитов, фибриногена, гематокрита, при одновременном повышении среднего значения индекса деформируемости эритроцитов.

Литература

1. С.А. Гарбусенко, В.Г. Наумов, Ю.Н. Беленков. Опыт курсового применения карведилола у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией // Кардиология. 2000. №10. С.13-17
2. Гельцер Б.И. Гипотензивный эффект карведилола у пожилых больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией //Терапевтический архив. 2001. №9. С.13-18.
3. Маколкин В.И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии // Кардиология. 2006. №2. С.83-85.
4. Кириченко Л.Л., Шарандак А.П., Цека О.С. и соавт. Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. 4. №4. С. 21-28.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Соколова М.А. и др. Эффективность и переносимость карведилола при лечении средне-тяжелой эссенциальной гипертензии //Кардиология. 1998. №2. С.52-56.
6. Шабанов В.А., Терехина Е.В., Костров В.А. Изменения реологических свойств крови у больных гипертонической болезнью // Терапевтический архив. 2001. №10. С. 70-73.
7. Шульпина Н.Б. Биомикроскопия глаза. — Москва: «Медицина», 1974.
8. Ярмухамедова Г.Х. Эффективность применения карведилола у больных эссенциальной артериальной гипертензией пожилого возраста //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. 6. №3. ч.11. С. 30-33.
9. Poole-Wilson P.A. Comparison of the carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European trial (COMET): randomized controlled trial // Lancet. 2003. 362. 9377. P. 7-13.
10. Task Force Members, Lopez-Sendon J., Swedberg K. et al. Expert consensus document on beta-blockers of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2004. №25. P. 1341-1362.

Abstract

In total, 30 patients with Stage II arterial hypertension, AH (ESH/ESC 2003; Society of Cardiology of the Russian Federation 2004), mean age 51.93±7.96 years. For 6 months, participants received carvedilol (Talliton, Hungary, Egis) in daily dose 25-75 mg. Microcirculation, hemorheology, and lipid profile were assessed at baseline and after treatment, by conjunctival biomicroscopy and laboratory tests. Carvedilol corrected microcirculation due to its effects on vessels and capillaries. Long-term carvedilol treatment didn't affected blood lipid profile, and beneficially influenced hemorheology.

Keywords: Carvedilol, arterial hypertension, microcirculation, blood lipid profile, hemorheology.

Поступила 17/04-2006