

МЕСТО НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО $\alpha\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРА ПРОКСОДОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

Леонова М.В.

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии, Москва

Резюме

Для лечения гипертонических кризов I типа рекомендуется ограниченное число гипотензивных препаратов, обладающих быстрой действия, высокой эффективностью и имеющих необходимые лекарственные формы (для сублингвального или парентерального применения). Среди β -адреноблокаторов необходимыми фармакодинамическими характеристиками обладают препараты III поколения, имеющие дополнительный вазодилатирующий эффект. К ним относится отечественный $\alpha\beta$ -адреноблокатор — проксодолол.

Изучение эффективности проксодолола проводилось у 20 больных с гипертоническими кризами I типа в условиях стационара. В дозах 1-3 мл (10-30 мг) при внутривенном введении проксодолол оказывал быстрый гипотензивный эффект; начало действия — через 5 мин и максимальное — через 42,1 мин. Максимальное снижение САД составило 25,1%, ДАД — 20,9%. Продолжительность гипотензивного эффекта достигала, в среднем, 3,9 ч. Полный гипотензивный эффект отмечен у 17 больных. Переносимость проксодолола была хорошей; наиболее частыми побочными эффектами были головокружение и сонливость.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, криз, адреноблокаторы.

Гипертонический криз - это внезапное повышение АД у больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ), сопровождающееся определенными симптомами нарушений со стороны вегетативной нервной системы, мозгового, коронарного и почечного кровообращения. Перепады АД приводят к нарушениям жизнедеятельности наиболее важных органов, являющихся мишенями АГ - мозга, сердца, почек и периферических сосудов. Поэтому, частые эпизоды повышения АД и гипертонические кризы более опасны развитием тяжелых осложнений, чем стабильно высокое АД у больных с тяжелой АГ.

Существует несколько классификаций гипертонических кризов, основанных на разных клинических подходах (синдромный, гемодинамический и др.). Наибольшее практическое значение имеет классификация А.Л.Мясникова, выделяющая два типа гипертонических кризов. Гипертонические кризы I типа имеют более легкое и кратковременное течение и характеризуются следующими клиническими симптомами: головной болью, головокружением, тошнотой, сердцебиением, состоянием возбуждения, тремором, ознобом. Повышение САД достигает 180-200 мм рт.ст., ДАД - 100-115 мм рт.ст. Гипертонические кризы II типа сопровождаются более тяжелой симптоматикой и длительностью. Больных беспокоят выраженные головные боли, головокружения, тошнота и рвота, преходящие расстройства зрения, ангинозные боли, парестезии, парезы, состояние оглушенности, спутанность сознания.

К осложнениям гипертонических кризов относятся: со стороны мозга - гипертоническая энцефалопатия, транзиторная ишемия, эмболия, тромбоз, инфаркт, инсульт; со стороны сердца - острая левожелудочковая недостаточность (отек легких), инфаркт

миокарда; со стороны сосудов - расслаивающая аневризма аорты; со стороны почек - острая почечная недостаточность, со стороны глаз - нейроретинопатия, кровоизлияния.

Патогенетической основой развития гипертонических кризов является дисфункция нейрогуморальных механизмов регуляции АД, приводящая к повышению сосудистой реактивности с возникновением спазма и резким повышением АД. Ведущим в патогенезе повышения сосудистого тонуса является дисфункция α - и β -адренорецепторов, увеличение содержания в крови норадренолина и ангиотензина II, недостаток кининов, простагландинов и других вазодилатирующих факторов. Именно эти механизмы развития кризов имеют важное значение для обоснования выбора лекарственной терапии.

В настоящее время для длительного лечения больных с АГ используется огромное количество гипотензивных препаратов из разных фармакологических групп. Однако, далеко не все из них, в силу особенностей механизма действия, фармакокинетических свойств и характеристик лекарственных форм, могут применяться для купирования гипертонических кризов.

Основными лекарственными средствами, рекомендуемыми для купирования гипертонических кризов I типа, являются: 1) для сублингвального приема - клофелин, нифедипин, каптоприл, 2) для парентерального применения - клофелин, фуросемид, миотропные вазодилататоры (гидралазин), а также миотропные спазмолитики (дибазол, магния сульфат) [1,2].

Применение β -адреноблокаторов для лечения гипертонических кризов имеет ограниченные возможности в связи с неоднозначным их влиянием на периферическое сосудистое сопротивление. Известно,

что стабильное снижение периферического сосудистого сопротивления наблюдается лишь через несколько недель длительного применения β -блокаторов. Вместе с тем, в патогенезе гипертонических кризов ведущим является повышение периферического сосудистого сопротивления, что может быть результатом дисфункции адренорецепторов сосудов. Поэтому, применение β -блокаторов является патогенетически обоснованным. Однако из всего класса β -блокаторов для лечения гипертонических кризов в рекомендациях находит место лишь пропранолол, имеющий парентеральную лекарственную форму.

За последние 10 лет класс β -блокаторов дополнился новой группой препаратов, обладающих дополнительным вазодилатирующим действием - III поколение, к которому относится новый отечественный препарат — проксодолол.

К дополнительным механизмам, обеспечивающим быстрый вазодилатирующий эффект β -блокаторов, относят одновременное блокирование сосудистых α -адренорецепторов, частичный агонизм к сосудистым β_2 -адренорецепторам, прямое миотропное действие и др. (табл. 1, 2) [3].

Использование β -блокаторов с дополнительным вазодилатирующим действием для длительной терапии у больных с АГ не выявило клинических преимуществ в гипотензивной эффективности по сравнению с чистыми β -блокаторами. Однако, благодаря фармакодинамическим особенностям, они могут применяться для купирования гипертонических кризов. Вместе с тем, лишь лабетолол – неселективный $\alpha\beta$ -адреноблокатор, имеющий парентеральную лекарственную форму, нашел применение в этих неотложных состояниях. В настоящее время дополнить эту группу может новый $\alpha\beta$ -адреноблокатор — проксодолол.

Проксодолол является конкурентным антагонистом α - и β -адренорецепторов, который, наряду с известными фармакодинамическими эффектами (отрицательным хронотропным, дромотропным и инотропным), обладает быстрым вазодилатирующим эффектом. Как β -блокатор он лишен внутренней симпатомиметической активности и оказывает умеренное мембраностабилизирующее действие [4].

Гипотензивное действие проксодолола обеспечи-

вается не только за счет снижения сердечного выброса, ударного объема, что свойственно и другим β -блокаторам, но и уменьшения периферического сосудистого сопротивления. В сравнении с ранее применяемыми парентеральными лекарственными средствами для купирования гипертонических кризов (клофелин, ганглиоблокаторы), проксодолол не вызывает резко выраженную гипотонию, в том числе в ортостазе.

Проксодолол представлен в двух лекарственных формах: в ампулах по 5 мл (50 мг) для парентерального введения и в таблетках по 5 мг для приема внутрь. Внутривенное введение обеспечивает быстрое купирование гипертонических кризов. Гипотензивный эффект может сохраняться в течение 6 часов. Препарат слабо распределяется в тканях и имеет достаточно высокую скорость элиминации.

Целью настоящего исследования было изучение гипотензивной эффективности и переносимости проксодолола у больных с гипертоническими кризами I типа и повышением АД без клиники криза в условиях стационара.

Материалы и методы

В исследование было включено 20 больных с АГ, из них 18 – с умеренной тяжестью и 2 – с тяжелой формой АГ, у которых клинически выявлялся гипертонический криз I типа или резкий эпизод повышения АД. Мужчин было 3, женщин – 17. Средний возраст больных составил 56 ± 7 лет (от 40 до 65 лет). Из сопутствующих заболеваний у 8 больных имела место стенокардия на-

Таблица 2

Фармакологические свойства β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами

Таблица 1

Классификация β -адреноблокаторов

Динамика АД и ЧСС у больных после введения проксодолола ($M \pm m$)

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

пряжения, у 6 - ожирение, у 7 - хроническая сосудистая мозговая недостаточность, у 1 - мочекаменная болезнь. Из исследования исключались больные с тяжелыми нарушениями ритма сердца и проводимости, хронической сердечной недостаточностью, хроническими обструктивными заболеваниями легких, тяжелой почечной и печеночной недостаточностью.

Проксодолол назначался по 1-3 мл 1% раствора (10-30 мг) внутривенным струйным медленным введением; доза выбиралась индивидуально, в зависимости от исходного уровня АД. Контроль за эффективностью и переносимостью лечения осуществлялся путем измерения уровня АД (по методу Короткова) и ЧСС, а также оценкой симптомов заболевания и побочных реакций в следующие сроки: через 5, 15, 30 мин и 1,2,3,4 и 6 часов после введения препарата.

Для оценки гипотензивного действия проксодолола использовались следующие критерии: снижение уровня ДАД до 90 мм рт.ст. (нормализация ДАД) или снижение ДАД на 10% от исходного значения.

Результаты

Средний уровень исходного АД у больных, при котором назначался проксодолол, составил 203/115,8 мм рт.ст. Проксодолол назначался в дозе 1 мл (10 мг) - у 9 пациентов, 2 мл (20 мг) - у 9 пациентов, 3 мл (30 мг) - у 2 пациентов.

Динамика АД у больных после применения проксодолола представлена в таблице 3. Уже через 5 мин после внутривенного введения проксодолол вызывал достоверное снижение САД на 12,8%, а через 15 мин - достоверно снизилось ДАД на 11,9%. Максимальное снижение САД составило 25,1% и ДАД - 20,9%. Максимальное гипотензивное действие наблюдалось, в среднем по группе больных, через $42,1 \pm 7$ мин (индивидуальные различия - от 5 мин до 2 ч). Продолжительность гипотензивного действия составила, в среднем, $3,9 \pm 0,4$ ч и у

большинства больных достигала 4-6 ч.

Нормализация АД имела место у 16 больных; у одного больного снижение ДАД составило 17%, но нормализации уровня ДАД достигнуто не было. Таким образом, в целом эффективность была достигнута у 17 больных (85%).

Динамика ЧСС после введения проксодолола не показала достоверного снижения; ЧСС, в среднем, снизилась на 9 уд/мин и не ниже 68-70 уд/мин. Однако, при анализе индивидуальных значений ЧСС было выявлено урежение до 62-66 уд/мин у 5 пациентов. Снижение ЧСС наблюдалось уже через 30-60 мин после введения препарата и удерживалось более 6 ч.

Переносимость проксодолола у больных с АГ была хорошей. Побочные эффекты наблюдались лишь у 4 больных, в том числе, головокружение, сонливость, потливость, озноб и похолодание конечностей на фоне снижения АД. Важно отметить, что ни одного случая ортостатической гипотонии и резкой брадикардии не было.

Таким образом, проксодолол показал хорошую эффективность в лечении гипертонических кризов, одновременно снижая САД и ДАД без развития ортостатической гипотензии, не вызывая серьезных побочных эффектов.

Выводы

1. Отечественный $\alpha\beta$ -адреноблокатор проксодолол является эффективным средством для купирования гипертонических кризов I типа.
2. Эффективными дозами проксодолола для купирования гипертонических кризов I типа являются 10-30 мг.
3. Проксодолол не вызывает тяжелых побочных эффектов при внутривенном применении.
4. Проксодолол может успешно применяться в неотложных случаях у больных с АГ.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония (Справочное руководство для врачей)/ Москва, «Ремедиум», 1999, с.84-90.
2. Тюренков И.Н., Тихонов В.П. Средства современной фармакотерапии гипертонической болезни./ Москва, «Фармединфо», 1993, с.132-138.
3. Южаков С.Д., Машковский М.Д. Бета-адреноблокаторы, обладающие альфа-адреноблокирующей и сосудорасширяющей активностью. / Химико-фармацевт. ж. - 1986. -№8.- с 918-928.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. / Москва, «Издательство Новая Волна», 2000, с.262.

Abstract

A limited variety of hypotensive drugs is recommended for the treatment of I class hypertensive crises, requiring rapid action, high efficacy and having appropriate formulations available (sublingual or parenteral forms. Among β -blockers III generation drugs with additional vasodilative properties have such pharmacodynamic properties. A national-made $\alpha\beta$ -blocker Proxodolol is among them.

Proxodolol's efficacy was studied in 20 in-patients with I class hypertensive crises. The drug had rapid hypotensive effect when introduced intravenously as 1-3 ml (20-30 mg), with the onset of action in 5 minutes and peak in 42,1 minutes. Maximal SBP decrease was 25,1%, DBP – 20,9%. The duration of hypotensive effect reached 3,9 hours in average. Complete hypotensive effect was noted in 17 patients. Proxodolol's tolerability was good, with vertigo and drowsiness as the most common adverse effects.

Keywords: arterial hypertension, crisis, adrenoblockers.

Поступила 23/04-2002

* * *