

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ БЕТА-БЛОКАТОРАМИ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И ПРОТРОМБОТИЧЕСКИЙ СТАТУС. ЭФФЕКТЫ КУРЕНИЯ

Vyssoulis G. P., Marinakis A.G., Aznaouridis K. A., Karpanou E. A., Arapogianni A. N., Cokkinos D. V.*, Stefanadis C. I.*
 First Cardiology Department of Athens University, Hippokration Hospital, Афины, Greece; *the First Department of Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Centre, Афины, Греция

Резюме

Несмотря на общеизвестную важную роль β-блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, влияние вазодилатирующих β-блокаторов на функцию эндотелия и протромботический статус остается недостаточно изученным.

В данное исследование вошли 550 пациентов с неосложненной эссенциальной гипертензией. На фоне терапии целипрололом (n=171), карведилолом (n=179) либо небивололом (n=200) было достигнуто сопоставимое снижение уровней артериального давления. Исходно и через 6 месяцев от начала терапии измерялись плазменные уровни фибриногена и гомоцистеина, а также сывороточные уровни ингибитора активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1).

Три изученных препарата отличались по своему воздействию на уровни гомоцистеина ($p < 0,00001$) и фибриногена ($p = 0,00003$), но не PAI-1 ($p = NS$). Среди курящих пациентов препараты достоверно различались по своему влиянию на уровни всех трех изучаемых параметров ($p = 0,0002$ для фибриногена; $p = 0,001$ для PAI-1; $p = 0,006$ для гомоцистеина). Среди некурящих больных препараты различались лишь по влиянию на уровни гомоцистеина ($p = 0,00003$). По сравнению с некурящими участниками, у курящих наблюдалось более выраженное снижение уровней фибриногена ($p = 0,002$), PAI ($p = 0,0009$) и гомоцистеина ($p < 0,0001$). Снижение уровней этих трех показателей на фоне терапии небивололом было достоверно более выраженным у курящих больных по сравнению с некурящими ($p = 0,0001$, $p = 0,003$ и $p = 0,003$ соответственно). При лечении целипрололом и карведилолом различия между курящими и некурящими пациентами достигали статистической значимости лишь в отношении снижения уровня гомоцистеина ($p = 0,00003$ и $p = 0,01$ соответственно).

У курящих пациентов с гипертензией терапия небивололом приводила к достоверному снижению уровней PAI-1, фибриногена и гомоцистеина. Прием целипролола также сопровождался достоверным, хотя и менее выраженным, снижением этих параметров. Аналогичного благоприятного эффекта при терапии карведилолом отмечено не было. Среди некурящих больных уровни гомоцистеина достоверно снижались при приеме небиволола. Полученные результаты позволяют предположить, что при выборе антигипертензивной терапии необходимо учитывать статус курения пациента.

Ключевые слова: гипертензия, бета-блокаторы третьего поколения, функция эндотелия, протромботический статус, курение.

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска атеросклеротической патологии, в частности, коронарной болезни сердца и инсульта. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе неблагоприятного действия гипертензии на сердечно-сосудистую систему, остаются недостаточно изученными.

Хорошо известна важная роль β-блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как коронарная болезнь сердца, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность. По последним данным, вазодилатирующие β-блокаторы третьего поколения обладают не только β-блокирующей активностью, но и дополнительными благоприятными сердечно-сосудистыми эффектами [1]. Согласно результатам недавно выполненных исследований, β-блокаторы третьего поколения способствуют нормализации нарушенной функции эндотелия и умень-

шению выраженности окислительного стресса [2, 3]. В частности, было продемонстрировано, что за счет своих уникальных свойств, отсутствующих у других представителей класса β-блокаторов, небиволол увеличивает биодоступность оксида азота (nitric oxide, NO) и улучшает эндотелиальную функцию [4].

В настоящее время эндотелиальная дисфункция считается характерным признаком артериальной гипертензии и других факторов сердечно-сосудистого риска [5]. Сосудистый эндотелий представляет собой метаболически активный паракринный орган, играющий ключевую роль в регуляции тромбообразования, сосудистого тонуса, адгезии лейкоцитов, функции тромбоцитов и гладких миоцитов сосудов. Нарушение функции эндотелия коронарных и периферических сосудов ассоциируется с повышением частоты сердечно-сосудистых осложнений [6], по-видимому, за счет нарушения баланса между факто-

рами тромбообразования и фибринолиза. Оптимальный контроль артериального давления (АД) у больных с гипертензией не всегда приводит к нормализации эндотелиальной функции. Препараты, сопоставимые по своим гипотензивным эффектам, могут отличаться по влиянию на выраженность эндотелиальной дисфункции, характерной для пациентов с гипертензией [7].

Несмотря на то, что у пациентов с гипертензией артериальные сосуды подвергаются постоянной нагрузке повышенным давлением, большинство осложнений гипертензии имеет тромботический, а не геморрагический характер. В настоящее время активно изучается протромботический и гиперкоагуляционный статус, сопутствующий АГ [8]. Особое внимание уделяется роли ряда биохимических параметров в эндотелиальных механизмах фибринолиза и прогрессировании атеросклеротической патологии.

Эти биохимические показатели включают в себя, прежде всего, фибриноген, ингибитор активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) и гомоцистеин (ГЦ). При АГ наблюдается достоверное повышение уровней этих параметров [9, 10]. Известно, что повышение уровней фибриногена, PAI-1 и ГЦ отмечается при нарушении нормальной функции эндотелия. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе связи между повышением уровней данных параметров и увеличением сердечно-сосудистого риска, остаются недостаточно изученными.

В частности, вплоть до настоящего времени не был исследован прямой эффект антигипертензивной терапии вазодилатирующими β-блокаторами третьего поколения на эндотелиальную функцию, оцениваемую по уровням PAI-1, фибриногена и ГЦ. По нашему мнению, эти препараты способны обладать положительным и, возможно, различающимся действием на уровни PAI-1, фибриногена и ГЦ. Известно, что курение, широко распространенное среди больных с гипертензией, связано с эндотелиальной дисфункцией, протромботическим статусом и повышением сердечно-сосудистого риска [11, 12]. В связи с этим, нами была выполнена дополнительная оценка эффектов терапии вазодилатирующими β-блокаторами третьего поколения в зависимости от статуса курения пациентов.

Методы

Скрининг был выполнен у 853 пациентов с неосложненной эссенциальной гипертензией, без противопоказаний к назначению β-блокаторов. У всех участников было получено информированное согласие. Для исключения больных с симптоматической гипертензией проводилось комплексное клиническое и лабораторное обследование. Из исследования исключались пациенты с острыми или хроническими воспалительными заболеваниями, эндокринной

патологией, сахарным диабетом, почечной недостаточностью (креатинин >1,5 мг/дл), хронической обструктивной болезнью легких либо иной патологией легких, онкологическими заболеваниями, инсультом, сердечной недостаточностью или коронарной болезнью сердца в анамнезе, синусовой брадикардией (<55 уд/мин) или тахикардией (>100 уд/мин), желудочковыми нарушениями сердечного ритма и проводимости, выраженным ожирением (индекс массы тела, ИМТ >36 кг/м²), недостаточной приверженностью терапии и связанными с лечением побочными эффектами. После двухнедельного периода отмывания, уровни АД регистрировались на трех клинических визитах, с недельными интервалами. На каждом визите уровни систолического и диастолического АД измерялись в положении сидя, с помощью ртутного сфигмоманометра. На основании трех измерений, выполненных с минутным интервалом, рассчитывалось среднее значение АД.

Все пациенты, включенные в исследование, отвечали на монотерапию β-блокаторами (уровень диастолического АД <90 мм рт. ст., либо снижение исходного уровня диастолического АД на >10 мм рт. ст.). Для достижения целевых значений АД 30% больных потребовалось удвоение дозы β-блокатора, и 20% пациентов был дополнительно назначен гидрохлортиазид (ГХТ – 12,5 мг/сут). Больные, которым для достижения целевого АД требовалось назначение третьего антигипертензивного препарата, исключались из исследования.

Таким образом, в исследование вошли 550 пациентов (302 мужчины, 248 женщин; средний возраст – 55,0 лет). Доля курящих больных достигала 32,9%. Все участники рандомизировались в отношении 6-месячной антигипертензивной терапии β-блокаторами – целипрололом (200 мг), карведилолом (12,5 мг) либо небивололом (5 мг один раз в сутки).

Демографические и клинические характеристики больных в каждой из групп терапии представлены в табл. 1. Все три группы были сопоставимы ($p=NS$) по возрасту, ИМТ и отношению объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ). Доля женщин была сходной в группах карведилола и небиволола, в то время как в группе целипролола женщины составляли большинство пациентов. Доля участников, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, была недостоверно выше в группе целипролола. У остальных пациентов гипертензия была впервые диагностирована на этапе включения в исследование, либо имел место немедикаментозный этап лечения АГ (изменение образа жизни). Распространенность курения и нарушения толерантности к глюкозе (сывороточный уровень глюкозы 126–200 мг/дл через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы) была выше в группе целипролола.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики участников исследования

	Целипролол	Карведилол	Небиволол
n (М/Ж)	171 (81/90)	179 (106/73)	200 (115/85)
Возраст (лет)	55,1±10,2	55,1±12,5	54,6±12,6
Предшествующая лекарственная терапия (%) *	57,3	49,7	51
Систолическое АД (мм рт. ст.)	162,7±9,9	162,8±13,8	163,3±13,1
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	103,4±5,0	102,6±6,8	102,4±6,1
Индекс массы тела (кг/м ²)	27,8±3,8	28,0±4,0	28,1±3,6
Отношение ОТ/ОБ	0,848±0,074	0,855±0,067	0,863±0,059
НТГ (%)	17,5	15,6	15,5
Сахарный диабет (%)	3,5	4,5	6,0
Ожирение (%) †	53,8	58,7	55,5
Увеличение отношения ОТ/ОБ (%) ‡	35,7	29,1	42,5
Курение (%)	39,2	29,6	30,5

Примечания: * прием антигипертензивных препаратов до включения в исследование; † индекс массы тела >27; ‡ увеличение отношения ОТ/ОБ (объем талии / объем бедер) >0,9 у мужчин и >0,8 у женщин. АД – артериальное давление; М/Ж – мужчины / женщины; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.

Распространенность ожирения (ИМТ>27) была выше в группе карведилола, несмотря на относительно небольшую долю больных с центральным ожирением. Межгрупповые различия по распространенности ожирения и центрального ожирения не достигали статистической значимости.

Уровни фибриногена, PAI-1 и ГЦ измерялись натощак, исходно и через 6 месяцев от начала терапии. Плазменная концентрация фибриногена определялась нефелометрическим методом (BN II, Dade Behring, Марбург, Германия; минимальный определяемый уровень – 30 мг/дл; коэффициенты внутриклассовой и межклассовой вариации (КВВ, КМВ) – 2,7% и 2,6%, соответственно). Уровни ГЦ плазмы определялись с помощью метода micro-ELISA (AXSYM, Abbott, Осло, Норвегия; минимальный определяемый уровень 0,80 μмоль/л; КВВ – 2,1%, КМВ – 2,2%). Сывороточная активность PAI-1 оценивалась хромогенным методом (BCT, Dade Behring; минимальный определяемый уровень 0,5 МЕ/мл; КВВ <4%, КМВ – 3–6%).

Средние значения и стандартные отклонения показателей, измеренных исходно и по окончании терапии, сравнивались с помощью парного *t*-критерия Стьюдента. Сравнения между группами терапии, а также между курящими и некурящими пациентами выполнялись с использованием методов дисперсионного анализа. Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$. Анализ данных был выполнен с помощью статистического пакета SPSS для Windows (версия 10.0; SPSS, Чикаго, Иллинойс).

Результаты

Ответ АД на терапию

Исходные уровни АД были сопоставимыми для всех трех групп вмешательства ($p = NS$; табл. 1). Через

6 месяцев терапии степень снижения АД была сходной во всех группах ($p = NS$). Уровни систолического и диастолического АД снизились со $163 \pm 10 / 103 \pm 5$ до $127 \pm 9 / 84 \pm 3$ мм рт. ст. в группе целипролола, со $163 \pm 14 / 103 \pm 7$ до $127 \pm 9 / 84 \pm 3$ мм рт. ст. в группе карведилола и со $163 \pm 13 / 102 \pm 6$ до $126 \pm 9 / 83 \pm 4$ мм рт. ст. в группе небиволола ($p < 0,001$ для каждой группы).

Все участники исследования

Среди всех участников исследования три изучаемых препарата отличались по своему влиянию на уровни ГЦ ($F = 14,1$; $p < 0,00001$) и фибриногена ($F = 10,75$; $p < 0,00003$), но не PAI-1 ($F = 2,45$; $p = 0,09$) (табл. 2). Плазменные уровни ГЦ снизились с 11,93 до 11,71 μмоль/л ($p = 0,01$) в группе целипролола, с 11,39 до 11,26 μмоль/л ($p = 0,3$) – в группе карведилола и с 11,98 до 11,07 μмоль/л ($p < 0,00001$) – в группе небиволола. Уровни фибриногена плазмы изменились с 309 до 299 мг/дл ($p = 0,001$), с 304 до 309 мг/дл ($p = 0,2$) и с 316 до 304 мг/дл ($p = 0,0002$), соответственно. В группах целипролола, карведилола и небиволола уровни PAI-1 изменились, соответственно, с 2,79 до 2,65 МЕ/мл ($p = 0,003$), с 2,71 до 2,73 МЕ/мл ($p = 0,3$) и с 2,94 до 2,79 МЕ/мл ($p < 0,00001$).

Курящие пациенты

Среди курящих больных изучаемые препараты различались по своему влиянию на уровни фибриногена ($p = 0,0002$), PAI-1 ($p = 0,001$) и ГЦ ($p = 0,006$) (табл. 2). Максимальное снижение уровней фибриногена (-8,6%) отмечалось в группе небиволола (с 319 до 291 мг/дл; $p < 0,00001$). Терапия целипрололом снижала уровни фибриногена на 4,9% (с 321 до 304 мг/дл; $p = 0,005$), в то время как прием карведилола не оказывал существенного влияния на данный показатель (снижение с 318 до 315 мг/дл; $p = 0,4$). Кроме того, небиволол снижал активность PAI-1 на 9,4% (с 2,94

Таблица 2

Уровни фибриногена (мг/дл), PAI-1 (МЕ/мл) и гомоцистеина (μмоль/л) исходно и по окончании терапии, их изменения (%Δ) на фоне лечения, в зависимости от группы вмешательства и статуса курения

	Целипролол			p	Карведилол			p	Небиволол			p	p (для сравнений между группами)
	Исходно	По окончании терапии	Δ%		Исходно	По окончании терапии	Δ%		Исходно	По окончании терапии	Δ%		
Некурящие пациенты	(n=104)				(n=126)				(n=139)				
Фибриноген	302	295	-1,7±14,6	0,11	298	307	4,9±22,9	0,1	315	309	-0,5±15,6	0,1	0,04
PAI-1	2,54	2,42	-0,8±29,3	0,08	2,64	2,69	3,7±22,1	0,3	2,94	2,83	0,9±33,7	0,006	0,49
ГЦ	11,26	11,32	0,4±8,5	0,3	10,82	10,93	0,9±14,2	0,3	11,57	10,96	-5,7±14,3	0,00004	0,00003
Курящие пациенты	(n=67)				(n=53)				(n=61)				
Фибриноген	321	304	-4,9±9,1	0,005	318	315	2,8±22,3	0,4	319	291	-8,6±11,2	<0,00001	0,0002
PAI-1	3,17	3,00	-5,4±9,4	0,0003	2,86	2,83	0,1±17,7	0,4	2,94	2,68	-9,4±12,9	<0,00001	0,001
ГЦ	12,96	12,30	-6,7±10,9	0,00001	12,74	12,04	-6,4±17,0	0,04	12,92	11,30	-15,2±21,4	<0,00001	0,006
Все пациенты	(n=171)				(n=179)				(n=200)				
Фибриноген	309	299	-3,0±12,8	0,001	304	309	4,3±22,7	0,2	316	304	-3,0±14,9		0,00003
PAI-1	2,79	2,65	-2,6±23,6	0,003	2,71	2,73	2,6±20,9	0,3	2,94	2,79	-2,3±29,3	<0,00001	0,09
ГЦ	11,93	11,71	-2,4±10,1	0,01	11,39	11,26	-1,3±15,4	0,03	11,98	11,07	-8,6±17,3	<0,00001	<0,00001
Сравнение показателей курящих и некурящих пациентов													
Фибриноген				0,09				0,34				0,0001	
PAI-1				0,13				0,21				0,003	
ГЦ				0,00003				0,01				0,003	

Обозначения: ГЦ – гомоцистеин; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) – 1, ингибитор активатора плазминогена-1.

до 2,68 МЕ/мл; $p < 0,00001$). При лечении целипрололом активность PAI-1 снижалась на 5,4% (с 3,17 до 3,00 МЕ/мл; $p = 0,003$), тогда как при терапии карведилолом она существенно не менялась (снижение с 2,86 до 2,83 МЕ/мл; $p = 0,4$). Все три препарата снижали плазменную концентрацию ГЦ у курящих больных: на 15,2% (с 12,92 до 11,30 μмоль/л; $p < 0,00001$) – в группе небиволола, на 6,7% (с 12,96 до 12,30 μмоль/л; $p = 0,00001$) – в группе целипролола и на 6,4% (с 12,74 до 12,04 μмоль/л; $p = 0,04$) – в группе карведилола.

Некурящие пациенты

У некурящих больных отмечалось различное действие трех изучаемых препаратов на уровни ГЦ ($F = 10,7$; $p = 0,00003$). В группах целипролола и карведилола не наблюдалось существенных изменений плазменной концентрации ГЦ ($p = 0,3$ для обоих препаратов), в то время как в группе небиволола отмечалось снижение уровней ГЦ на 5,7% (с 11,57 до 10,96 μмоль/л; $p < 0,00004$). Изменения уровней фибриногена и PAI-1 были незначительными ($p = 0,04$ и $p = 0,49$, соответственно).

Сравнение курящих и некурящих пациентов

Исходные уровни фибриногена, PAI-1 и ГЦ были выше у курящих больных, чем у некурящих участников ($p < 0,0001$; табл. 3). В каждой из групп терапии эти показатели снижались в большей степени среди курящих больных по сравнению с некурящими пациентами ($p = 0,002$, $p = 0,0009$ и $p < 0,00001$, соответственно). Снижение уровней фибриногена, PAI-1 и ГЦ достигало статистической значимости у курящих ($p = 0,00008$, $p < 0,00001$ и $p < 0,00001$, соответственно). В то же время, среди некурящих больных уровень фибриногена не менялся ($p = 0,45$), а снижение уровней PAI-1 и ГЦ достигало лишь пограничной стати-

стической значимости ($p = 0,04$ и $p = 0,03$, соответственно).

Эффект небиволола в отношении снижения всех трех изучаемых параметров был более выражен у курящих больных, чем у некурящих ($p = 0,0001$ для фибриногена, $p = 0,003$ для PAI-1, $p = 0,003$ для ГЦ). В группах целипролола и карведилола (рис. 1) курящие и некурящие участники отличались лишь по степени снижения уровней ГЦ ($p = 0,00003$ и $p = 0,01$, соответственно) (табл. 2).

Обсуждение

Артериальная гипертензия является ведущим фактором риска атеросклероза. Неблагоприятное действие АГ на сердечно-сосудистую систему обусловлено окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и дисбалансом протромботических и фибринолитических факторов. При АГ уменьшается биодоступность эндотелиального NO, что способствует прогрессированию нарушения артериальной эндотелий-зависимой вазодилатации [5]. Окислительный стресс играет важную роль в этом патологическом процессе, поскольку при гипертензии усиливается продукция супероксидного аниона – свободного радикала, нарушающего синтез NO [13]. По последним данным, протромботический статус при АГ может объясняться нарушениями фибринолиза [8].

В нашем исследовании была продемонстрирована ассоциация курения с повышением исходных уровней PAI-1, фибриногена и ГЦ. Кроме того, было показано, что вазодилатирующие β-блокаторы, независимо от степени снижения АД и выраженности β-блокады, оказывали благоприятное действие на эндотелиальную функцию и протромботический статус у больных с гипертензией. Выраженность этого

Таблица 3

Уровни фибриногена, PAI-1 и гомоцистеина исходно и по окончании терапии, их изменения (%Δ) на фоне лечения среди всех участников исследования, в зависимости от статуса курения

	Исходно	По окончании терапии	%Δ	p
Некурящие пациенты (n=369)				
Фибриноген	306	304	1,0±18,4	0,45
PAI-1	2,73	2,67	1,4±28,9	0,04
ГЦ	11,23	11,05	-1,7±13,3	0,03
Курящие пациенты (n=181)				
Фибриноген	319	303	-3,9±15,4	0,0008
PAI-1	3,00	2,84	-5,1±13,9	<0,00001
ГЦ	12,88	11,89	-9,5±17,2	<0,00001
Сравнение показателей для курящих и некурящих пациентов				
Фибриноген	p<0,0001		p=0,002	
PAI-1	p<0,0001		p=0,0009	
ГЦ	p<0,0001		p<0,00001	

Обозначения: ГЦ – гомоцистеин; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) – ингибитор активатора плазминогена-1.

благоприятного эффекта зависела от статуса курения пациентов. Наконец, было продемонстрировано, что терапия небивололом приводит к более выраженному снижению уровней PAI-1, фибриногена и ГЦ, по сравнению с приемом целипролола и карведилола. Эти различия между тремя изучаемыми вазодилатирующими β-блокаторами были особенно выражены у курящих пациентов с гипертензией.

Следует подчеркнуть, что, за исключением ранее описанного благоприятного эффекта карведилола у больных с хронической сердечной недостаточностью [14], в настоящее время отсутствуют данные крупных клинических исследований, изучающих влияние лечения вазодилатирующими β-блокаторами на клинические исходы. Таким образом, предположение о том, что эти препараты способны снижать частоту сердечно-сосудистых осложнений, еще предстоит подтвердить. Кроме того, несмотря на доказанную связь между повышением уровней PAI-1, фибриногена и ГЦ и увеличением сердечно-сосудистого риска [15-17], отсутствуют данные о положительном влиянии снижения этих биохимических параметров.

В нашем исследовании все три вазодилатирующих β-блокатора сопоставимо снижали уровни АД через 6 месяцев терапии. Группы вмешательства, как и подгруппы, выделенные на основании статуса курения, не различались по доле больных, которым для достижения оптимального контроля АД потребовалось дополнительное назначение ГХТ. Длительная терапия низкими дозами ГХТ, по всей вероятности, не оказывает существенного влияния на эндотелиальную функцию у больных с АГ [7]. Известно, что диуретики способны повышать сывороточные уровни PAI-1 [18]. Тем не менее, лишь небольшая доля участников нашего исследования получала ГХТ, и эти больные были равномерно распределены между тремя группами лечения. Таким образом, вероятность того, что полученные результаты объяснялись степе-

ню снижения АД либо дополнительным назначением диуретиков, была минимальной.

Являясь физиологическим ингибитором фибринолиза, PAI-1 замедляет лизис тромба за счет подавления взаимодействия плазминогена и его тканевого активатора. Повышение сывороточной активности PAI-1 рассматривается в качестве маркера эндотелиальной дисфункции и предиктора сердечно-сосудистого риска [15]. Фибриноген является основным компонентом свертывающей системы, а также маркером воспаления. У больных с гипертензией наблюдается повышение плазменной концентрации фибриногена [9]. Поскольку гиперфибриногенемия ассоциируется с наличием и тяжестью поражения органов-мишеней [20], ее принято считать независимым фактором риска атеросклеротической патологии [16]. Ранее было показано, что концентрация ГЦ коррелирует с уровнем систолического АД [10], и что небольшое либо умеренное повышение плазменной концентрации ГЦ сочетается с эндотелиальной дисфункцией и повышением сердечно-сосудистой заболеваемости [17]. Повышение уровней ГЦ также ассоциируется с увеличением продукции активных форм кислорода [21] и уменьшением биодоступности NO. Кроме того, гипергомоцистеинемия приводит к нарушению механизмов фибринолиза [22].

В нашем исследовании исходные уровни фибриногена, PAI-1 и ГЦ были достоверно выше среди курящих больных, по сравнению с некурящими пациентами, во всех трех группах терапии. Полученные нами данные о повышении уровней фибриногена и ГЦ у курильщиков подтверждаются результатами недавно выполненного исследования, в котором отмечалась выраженная, прямая, дозозависимая связь между количеством выкуриваемых ежедневно сигарет и концентрацией фибриногена и ГЦ [23]. В то же время, наши данные о повышении исходной активности PAI-1 у курящих больных



Рис. 1. Изменения уровней фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) и гомоцистеина (ГЦ) в группе карведилола, в зависимости от статуса курения.

не были подтверждены другими исследователями. Так, в двух исследованиях, одно из которых имело экспериментальный характер, уровни PAI-1 не зависели от статуса курения [24, 25]. Наши результаты не противоречат результатам данных исследований, поскольку последние были выполнены у лиц без гипертензии и включали небольшое число участников. Неблагоприятный эффект курения в отношении

эндотелиальной функции и протромботического статуса обусловлен не только прямым токсическим действием табачного дыма на эндотелиоциты, но и тем, что содержащиеся в дыме монооксид углерода и никотин усиливают окислительный стресс и продукцию активных форм кислорода, нарушают высвобождение NO, повышают концентрацию ГЦ, способствуют гемокоагуляции и агрегации тромбоцитов [11].

По всей вероятности, курение — один из ведущих модифицируемых факторов риска атеросклероза — способствует дополнительному повышению уровней фибриногена, PAI-1 и ГЦ у пациентов с гипертензией. Данные ранее выполненных исследований свидетельствуют о том, что у курящих пациентов менее выражены благоприятные эффекты β -блокаторов в отношении контроля АД и снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений при гипертензии [26, 27]. Поскольку как курение, так и повышение уровней фибриногена, PAI-1 и ГЦ связаны с увеличением сердечно-сосудистого риска, всем курящим пациентам с гипертензией должен быть рекомендован отказ от курения.

Полученные нами результаты подтверждают наличие благоприятных сосудистых эффектов у вазодилатирующих β -блокаторов третьего поколения, а также подчеркивают важную патогенетическую роль курения. Следует отметить, что благоприятное действие вазодилатирующих β -блокаторов было выражено в различной степени для небиволола, целипролола и карведилола, несмотря на сопоставимую частоту контроля АД во всех трех группах терапии. Это позволяет предположить, что различия в действии отдельных β -блокаторов обусловлены их молекулярными свойствами, а не β -блокадой как таковой.

Бета-блокаторы третьего поколения представляют собой группу препаратов, которые, как правило, селективно блокируют β_1 -адренергические рецепторы. Эта кардиоселективность сочетается с вазодилатирующим действием. Физиологические механизмы, лежащие в основе вазодилатирующей активности β -блокаторов третьего поколения, остаются недостаточно изученными и, по-видимому, различаются для отдельных представителей этого класса препаратов.

Вазодилатирующее действие карведилола, являющегося блокатором β_1 и β_2 -рецепторов, преимущественно обусловлено одновременной блокадой α_1 -рецепторов [14]. В основе вазодилатирующего эффекта целипролола могут лежать, во-первых, внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА) и, как следствие, стимуляция β_2 -адренорецепторов. Во-вторых, эндотелий-зависимая вазодилатация при приеме целипролола обусловлена механизмом «5-НТ1A-рецептор / NO» [1]. Последний механизм может также частично объяснять вазодилатирующее действие небиволола, но не карведилола.

Небиволол — высокоселективный β -блокатор третьего поколения — представляет собой изомерную рацемическую смесь D и L-энантиомеров. D-энантиомеры вызывают β -блокаду, в то время как L-энантиомеры отвечают за вазодилатирующую активность небиволола. Вазодилатирующие свойства небиволола объясняются не блокадой α_1 -рецепторов, а преимущественно эндотелий-зависимыми эффектами, в частности, механизмом “L-аргинин / NO” [4]. В последние годы появляются все новые доказательства того, что небиволол обладает уникальным фармакологическим профилем, отличаясь по своим свойствам от других представителей этого класса препаратов. Невиволол оказывает благоприятное действие на эндотелий-зависимую вазодилатацию как у лиц с нормальным АД [4], так и у больных с гипертензией [28].

В основе благоприятного эффекта небиволола на эндотелиальную функцию могут лежать несколько механизмов. Известно, что небиволол активирует эндотелиальную инозитол-фосфатазу, что увеличивает активность эндотелиальной NO-синтазы [29]. В настоящее время активно изучается роль 5-HT₁-рецепторов как возможных медиаторов эндотелиального действия небиволола [1]. Невиволол также уменьшает продукцию эндотелина и ослабляет его действие [28]. Кроме того, небиволол обладает выраженной антиоксидантной и противовоспалительной активностью [3]. Возможно, что определенную роль играет липофильность небиволола, более выраженная, чем у других вазодилатирующих β -блокаторов [30]. В то же время, последние экспериментальные данные опровергают старую гипотезу о том, что небиволол может являться прямым донором NO [2].

В нашем исследовании три вазодилатирующих β -блокатора отличались по своему действию на уровни PAI-1, фибриногена и ГЦ у курящих пациентов. В частности, степень снижения уровней этих параметров была максимальной у курящих больных в группе небиволола. Среди некурящих пациентов различный эффект β -блокаторов наблюдался лишь в отношении уровня ГЦ (снижение в группе небиволола). У курильщиков снижение уровней PAI-1, фибриногена и ГЦ отмечалось в каждой группе лечения. По сравнению с целипрололом и карведилолом, небиволол

вызывал более выраженное снижение уровней каждого из изучаемых параметров, особенно среди курящих больных.

Дизайн нашего исследования имел ряд ограничений. Во-первых, популяция больных была неоднородной в отношении предшествующего приема антигипертензивных препаратов. Более 50% больных получали антигипертензивную терапию до включения в исследование. Несмотря на то, что никто из участников не принимал антигипертензивные лекарственные средства за 2 недели до первого измерения АД и приблизительно за 1 месяц до определения исходных уровней PAI-1, фибриногена и ГЦ, нельзя исключить вероятность остаточного действия ранее назначенных препаратов. Во-вторых, дизайн исследования не позволял установить, что лежало в основе полученных результатов. Возможно, что наши результаты объяснялись не только множественными отрицательными эффектами курения, приводящими к усилению окислительного стресса, но и характерным для АГ наличием эндотелиальной дисфункции, а также выраженным антиоксидантным действием небиволола. Остается неясной причина отсутствия значимого положительного эффекта у карведилола. Не исключена определенная роль β_2 и α_1 -блокирующей активности этого препарата, поскольку только она отличает карведилол от небиволола и целипролола.

Таким образом, повышение суммарного сердечно-сосудистого риска у курящих пациентов с гипертензией подтверждается тем, что их уровни PAI-1, фибриногена и ГЦ были выше, чем у некурящих больных. У курящих терапия небивололом достоверно снижала уровни всех трех параметров. Этот эффект был слабее выражен при приеме целипролола и практически отсутствовал при лечении карведилолом, несмотря на сопоставимое снижение уровней АД во всех группах вмешательства. У некурящих больных снижение уровней ГЦ отмечалось лишь в группе небиволола, в то время как уровни фибриногена и PAI-1 существенно не менялись, независимо от принимаемого β -блокатора. Пациентам с гипертензией следует рекомендовать отказ от курения. При выборе антигипертензивной терапии необходимо учитывать статус курения.

Литература

1. Kakoki M, Hirata Y, Hayakawa H et al.: Effects of vasodilatory β -adrenoceptor antagonists on endothelium-derived nitric oxide release in rat kidney // *Hypertension* 1999;33:467–471.
2. Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC et al. Nebivolol: a third-generation β -blocker that augments vascular nitric oxide release // *Circulation* 2000;102: 677–684.
3. Mollnau H, Schulz E, Daiber A et al. Nebivolol prevents vascular NOS III uncoupling in experimental hyperlipidemia and inhibits NADPH oxidase activity in inflammatory cells // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:615–621.
4. Ignarro LJ, Byrns RE, Trinh K et al. Nebivolol: a selective β_1 -adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide- and cyclic GMP-dependent mechanisms // *Nitric Oxide* 2002;7:75–82.
5. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *N Engl J Med* 1990;323:22–27.
6. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary artery disease // *Circulation* 2000;101:1899–1906.
7. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C et al. Effect of treatment on flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension // *Hypertension* 1999;33:575–580.

8. Lip GY, Blann AD. Does hypertension confer a prothrombotic state? Virchow's triad revisited // *Circulation* 2000;101:218–220.
9. Makris TK, Tsoukala C, Krespi P et al. Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension // *Thromb Res* 1997; 88:99–107.
10. Kennedy BP, Farag NH, Ziegler MG et al. Relationship of systolic blood pressure with plasma homocysteine: importance of smoking status // *J Hypertens* 2003;21:1307–1312.
11. Miller GJ, Bauer KA, Cooper JA. Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers // *Thromb Haemost* 1998;79:549–553.
12. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation* 1997;96:3243–3247.
13. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension. The role of superoxide anion // *Hypertension* 1999;34: 539–545.
14. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF et al. for the COMET Investigators: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // *Lancet* 2003;362:7–13.
15. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor // *Circulation* 1998;98:2241–2247.
16. Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen a major coronary risk factor // *J R Coll Gen Pract* 1985;35:565–569.
17. Malinow MR. Hyperhomocysteinemia; a common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis // *Circulation* 1990; 81:2004–2006.
18. Lottermoser K, Hertfelder HJ, Vetter H et al. Fibrinolytic function in diuretic-induced volume depletion // *Am J Hypertens* 2000;13:359–363.
19. Stehouwer CDA. Is measurement of endothelial dysfunction clinically useful? // *Eur J Clin Invest* 1999;29:459–461.
20. Sechi LA, Zingaro L, Catena C et al. Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ damage in hypertension // *Hypertension* 2000;36:978–985.
21. Olzewski AJ, McCully KS. Homocysteine metabolism and the oxidative modification of proteins and lipids // *Free Radical Biol Med* 1993;14:683–693.
22. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S et al. Enhancement by homocysteine of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and secretion from vascular endothelial and smooth muscle cells // *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272:182–185.
23. Bazzano LA, He J, Muntner P et al. Relationship between smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States // *Ann Intern Med* 2003;138:891–897.
24. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC et al. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors. An in vitro demonstration // *Circulation* 2002; 106:905–908.
25. Enderle MD, Pfohl M, Kellermann N et al. Endothelial function, variables of fibrinolysis and coagulation in smokers and healthy controls. *Haemostasis* 2000;30:149–158.
26. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results // *Br Med J* 1985;291:97–104.
27. Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results // *Br Med J* 1992;304:405–412.
28. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension // *Circulation* 2001;104: 511–514.
29. Parenti A, Filippi S, Amerini S. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol // *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292: 698–703.
30. McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the management of essential hypertension // *Drugs* 1999;57:633–651.

Abstract

The significance of β -blockers in the treatment of cardiovascular diseases is well established.

The effect of vasodilating β -blockers on endothelial function and prothrombotic state has not been investigated.

The study comprised 550 consecutive patients with uncomplicated essential hypertension. They were treated with celiprolol, carvedilol or nebivolol monotherapy (171, 179, and 200 patients, respectively), achieving comparable blood pressure reduction. Plasma levels of fibrinogen and homocysteine and serum levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were obtained before and 6 months after initiation of treatment.

The three drugs differentiated in regard to homocysteine ($p < 0,00001$) and fibrinogen level changes ($p = 0,00003$), but not ($p = NS$) in PAI-1 change. In smokers, differentiation was found in all three parameters ($p = 0,0002$, $p = 0,001$, and $p = 0,006$ for fibrinogen, PAI-1, and homocysteine, respectively), but in non-smokers differentiation was found only in homocysteine change ($p = 0,00003$). In smokers, fibrinogen, PAI-1, and homocysteine were reduced more ($p = 0,002$, $p = 0,0009$, and $p < 0,0001$, respectively) than in non-smokers in the whole study cohort. The effect of nebivolol was more prominent in smokers than non-smokers in reducing all three parameters ($p = 0,0001$, $p = 0,003$, and $p = 0,003$, respectively), whereas in celiprolol and carvedilol-treated groups, differentiation between smokers and non-smokers was significant ($p = 0,00003$ and $p = 0,01$, respectively) only in homocysteine level change.

In hypertensive smokers, nebivolol resulted in a significant decrease of plasma PAI-1, fibrinogen, and homocysteine. Celiprolol also significantly affected these parameters but to a lesser degree, whereas carvedilol had no significant favourable action. In non-smokers, homocysteine was reduced significantly by nebivolol. We conclude that smoking status should be a determinant of antihypertensive treatment choice.

Key words: Hypertension, third-generation beta-blockers, endothelial function, prothrombotic state, smoking.

Поступила 15/02 – 2011