

Эффективность антигипертензивных препаратов с вазодилатирующим действием в зависимости от статуса курения

Федоришина О. В., Протасов К. В., Дзизинский А. А.

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

Минздрава России. Иркутск, Россия

Цель. Сравнить антигипертензивную эффективность карведилола, небиволола и амлодипина у курящих и некурящих больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследованы 130 пациентов с АГ 1–2 степени в возрасте 30–55 лет, рандомизированных в группы приема карведилола (n=56), небиволола (n=44) и амлодипина (n=30). Каждая группа была разделена на подгруппы курящих и некурящих (или экс-курильщиков >1 года) пациентов. Исходно и через 8 нед. лечения оценивали и сравнивали динамику офисного артериального давления (АД), параметров суточного мониторирования АД (СМАД) и спирометрии в каждой подгруппе.

Результаты. По окончании 8-недельного срока вмешательства офисное АД снизилось достоверно и в одинаковой степени во всех подгруппах. По данным СМАД на фоне приема карведилола динамика АД у курящих пациентов, в отличие от некурящих, отсутствовала. При приеме небиволола среднесуточное систолическое АД (САД) у курильщиков также не снижалось, однако уменьшалось среднесуточное и среднедневное диастолическое АД (ДАД), а также вариабельность САД и ДАД. Амлодипин одинаково хорошо снижал среднесуточное АД у курящих (в среднем, на 10,0/8,0 мм рт.ст.) и у некурящих больных АГ (на 11,3/6,5 мм рт.ст.). Аналогичная

динамика отмечена для среднедневного САД и ДАД и средненочного САД. В группе амлодипина функция внешнего дыхания у курильщиков не изменялась, в то время как прием β -адреноблокаторов приводил к ее ухудшению в подгруппах курящих: под влиянием карведилола достоверно снижался объем форсированного выдоха за первую секунду, а небиволола — объем форсированного выдоха за первую секунду, форсированная жизненная емкость легких и их отношение.

Заключение. У курящих больных АГ молодого и среднего возрастов по данным СМАД выявлено ослабление антигипертензивного эффекта карведилола для САД и ДАД и небиволола для САД. Отмечена высокая антигипертензивная эффективность амлодипина независимо от статуса курения. Это позволяет рекомендовать амлодипин как один из препаратов выбора у курящих больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, курение, карведилол, небиволол, амлодипин, суточное мониторирование артериального давления.

Поступила 07/08–2012

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 25-31

Smoking status and effectiveness of antihypertensive vasodilating drugs

Fedorishina O. V., Protasov K. V., Dzizinskiy A. A.

Irkutsk State Medical Academy of Post-diploma Education. Irkutsk, Russia

Aim. To compare antihypertensive effectiveness of carvedilol, nebivolol, and amlodipine in smokers and non-smokers with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 130 patients with Stage 1–2 AH, aged 30–55 years, who were randomised into three treatment groups: carvedilol (n=56), nebivolol (n=44), and amlodipine (n=30). Each group was also divided into two subgroups of smokers and non-smokers (never-smokers or ex-smokers who stopped smoking at least one year ago). At baseline and after 8 weeks of the treatment, the dynamics of office blood pressure (BP) levels, parameters of 24-hour BP monitoring, and lung function were compared across the subgroups.

Results. After 8 weeks of the treatment, office BP levels reduced significantly and comparably in all subgroups. According to the results of 24-hour BP monitoring, smokers from the carvedilol group did not demonstrate any marked BP dynamics, in contrast to their non-smoking peers. Smokers treated with nebivolol demonstrated no reduction in mean 24-hour levels of systolic BP (SBP), with some reduction in mean 24-hour and mean daytime levels of diastolic BP (DBP), as well as a decrease in SBP and DBP variability. Amlodipine effectively reduced

mean 24-hour BP levels in both smokers (by 10,0/8,0 mm Hg) and non-smokers (by 11,3/6,5 mm Hg), with similar dynamics of mean daytime SBP and DBP and mean nighttime SBP. Lung function parameters in smokers receiving amlodipine did not change, while the β -adrenoblocker treatment negatively affected these parameters in smokers. In the carvedilol group, smokers demonstrated a significant reduction in FEV1; in the nebivolol group, FEV1, FLC, and their ratio significantly decreased in smokers.

Conclusion. In young and middle-aged smokers with AH, antihypertensive effects, as assessed with the 24-hour BP monitoring, were weaker for carvedilol (SBP and DBP) and nebivolol (DBP). Amlodipine was highly effective in both smokers and non-smokers. Therefore, amlodipine could be recommended as one of the first-choice medications for smoking patients with AH.

Key words: arterial hypertension, smoking, carvedilol, nebivolol, amlodipine, 24-hour blood pressure monitoring.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 25-31

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (902) 176-84-46

E-mail: olff@mail.ru

[Федоришина О. В.* — ассистент кафедры терапии и кардиологии, Протасов К. В. — д.м.н., профессор кафедры терапии и кардиологии, Дзизинский А. А. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН].

Несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении, артериальная гипертензия (АГ), по-прежнему, остается заболеванием, определяющим высокую смертность и инвалидизацию лиц трудоспособного возраста [1]. Важным аспектом проблемы является поиск оптимальных путей лечения АГ в различных клинических ситуациях. В литературе имеются сведения о снижении эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) у курящих пациентов с АГ [2, 3]. Это было подтверждено в российском многоцентровом исследовании ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений артериальной Гипертензии), по результатам которого степень снижения АД у курящих была достоверно меньше, чем у некурящих [4]. В основе этого негативного эффекта у курящих пациентов лежат две причины: активация симпатoadrenalовой

системы (САС) и развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). Это вызывает склонность к вазоспазму и увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), что и повышает АД [5]. Следовательно, препараты, обладающие симпатолитическим действием, например, β -адреноблокаторы (β -АБ), и корригирующие ЭД, могли бы иметь преимущество у курящих пациентов с АГ. Между тем известно, что неселективные β -АБ, блокируя β_2 -адренорецепторы, способствуют возникновению вазоконстрикции и парадоксальному повышению АД во время курения, а β_1 -селективные препараты не оказывают существенного влияния на сосудистый тонус [6]. В настоящее время в арсенале клиницистов имеются эффективные препараты с вазодилатирующими свойствами. Среди них — β -АБ нового поколения небиволол

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика подгрупп

Показатель (M±y)	Карведилол (n=56)		Небиволол (n=44)		Амлодипин (n=30)	
	курящие	некурящие	курящие	некурящие	курящие	некурящие
Пол (мужчин/женщин)	6/5	13/32	8/4	10/22	4/5	9/12
Возраст, лет	45,3±6,0	46,5±6,1	42,3±7,5	46,3±7,3	45,4±7,6	47,3±5,4
Стаж курения	22,5±8,8	-	26,2±6,9	-	17,0±13,7	-
Показатель «пачко-лет»	24,1±24,9	-	21,0±10,5	-	11,2±14,3	-
Длительность АГ, лет	8,2±8,9	8,4±6,4	4,9±7,7	7,3±7,2	3,4±3,1	6,8±7,5
ИМТ, кг/м ²	27,9±5,5	31,2±4,5	26,8±4,4	31,5±6,2	29,8±4,2	31,4±4,6
САД оф., мм рт.ст.	150,4±13,1	149,0±13,3	147,3±7,2	149,4±11,0	149,6±17,2	156,8±14,7
ДАД оф., мм рт.ст.	96,7±6,0	98,3±7,0	93,3±7,8	93,4±7,4	93,1±7,5	101,0±8,9
ЧСС оф., уд./мин	81,1±11,6	80,4±8,8	80,0±10,5	74,9±12,7	76,0±12,2	74,0±10,2

Примечание: все p>0,05; оф. — офисное значение.

Таблица 2

Параметры гемодинамики и ФВД на фоне приема карведилола

Показатель (M±y)	Карведилол (n=56)			
	курящие (n=11)		некурящие (n=45)	
	исходно	8 нед.	исходно	8 нед.
	1	2	3	4
САД оф., мм рт.ст.	150,4±13,1	120,5±14,1*	149,0±13,3	124,4±12,4#
ДАД оф., мм рт.ст.	96,7±6,0	80,9±8,9*	98,0±7,0	81,1±6,5#
ЧСС оф., уд./мин	81,1±11,6	68,4±7,9*	80,4±8,8	67,0±8,2#
САД ₂₄ , мм рт.ст.	131,6±10,8	126,9±6,6	131,5±11,0	121,7±9,4#
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	82,9±7,3	79,5±5,6	82,0±8,0	74,6±5,7#
ЧСС ₂₄ , уд./мин.	81,8±8,5	74,4±6,8*	80,5±7,3	73,6±7,5#
VarСАД-24	14,5±2,3	13,9±3,0	16,2±3,0	14,3±2,6#
VarДАД-24	11,6±1,7	11,3±2,3	12,4±2,0	11,2±2,2#
САД д, мм рт.ст.	138,7±11,3	133,2±8,6	138,5±10,9	126,8±9,3#
ДАД д, мм рт.ст.	88,5±8,2	84,4±7,0*	88,0±7,9	79,4±6,1#
САД н, мм рт.ст.	115,6±11,9	112,3±6,2	117,8±12,3	111,6±11,5#
ДАД н, мм рт.ст.	70,0±7,7	67,9±5,1	70,4±9,0	65,1±6,7#
ОФВ1, % от должных величин	100,1±9,8	98,6±10,7*	108,1±19,7	108,9±20,1
ФЖЕЛ, % от должных величин	106,0±11,1	106,6±11,4	109,9±20,3	113,0±21,0
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	99,4±5,9	96,6±8,3	108,8±6,8	101,8±6,5

Примечание: 24 — среднесуточные значения; д — среднедневные значения; н — средненочные значения; Var — вариабельность АД;

* — p₁₋₂<0,05; # — p₃₋₄<0,01; оф. — офисные значения.

и карведилол, а также амлодипин — антагонист кальция дигидропиридинового ряда (ДАК) третьего поколения с прямым расслабляющим воздействием на гладкие мышцы сосудов. Общей чертой перечисленных лекарственных средств является вазодилатация, однако механизмы влияния на сосудистый тонус различаются. Прямых сравнительных исследований эффективности вышеуказанных препаратов у больных АГ в зависимости от статуса курения ранее не проводилось.

Это определило цель исследования — сравнить антигипертензивную эффективность карведилола, небиволола и амлодипина у курящих и некурящих больных АГ молодого и среднего возрастов.

Материал и методы

По своей структуре это проспективное исследование по методу параллельных групп. Каждый пациент перед включением в исследование давал письменное информированное согласие. Исследование было одобрено Этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

Обследованы 130 пациентов в возрасте 30–55 лет. Критериями включения были наличие АГ 1–2 степеней (ст.) согласно классификации РМОАГ/ВНОК, 2010 [7]. В исследование не включали больных с симптоматической АГ, сахарным диабетом, ассоциированными с АГ сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), аритмиями, требующими медикаментозной терапии, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса (ФК) NYHA, гиперкреатининемией >133 мкмоль/л для мужчин и >124 мкмоль/л для женщин.

За 3–10 сут. до начала исследования (не менее чем на пять периодов полувыведения препаратов) отменялась предшествующая АГТ. По окончании «отмывочного» периода больных рандомизировали методом конвертов в группы (гр.) приема карведилола (n=56), небиволола (n=44) и амлодипина (n=30). Различия в численности групп обусловлены наличием основной гр. (ОГ) (прием карведилола) и гр. сравнения (ГС) (небиволола и амлодипина). Каждая гр. была разделена по статусу курения на 2 подгруппы: I — активно курящие пациенты, II — некурящие и экс-курильщики >1 года. Курящими считались лица, выкуривающие в день не менее 1 сигареты или папиросы. Рассчитывали показатель «пачко-лет» [8], учитывали стаж курения. Исходно проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) (Cardio Tens-01, «Meditech», Венгрия) с интервалом измерений 15 мин днем и 30 мин ночью. Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали с помощью спирографа («MicroLab», Великобритания) по стандартной методике с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФV₁), индекса Тиффно — отношения ОФV₁/ФЖЕЛ.

Препараты назначали в следующей стартовой дозе: карведилол (Акридилол[®], «Акрихин», Россия) 25 мг/сут. (по 12,5 мг в 9 и 21 ч), небиволол (Небилет[®], «Берлин Хеми», Германия) и амлодипин (Нормодипин[®], «Гедеон Рихтер», Венгрия) — по 5 мг/сут. в 9 ч, независимо от приема пищи.

Через каждые 2 нед. контролировали АД, ЧСС, регистрировали нежелательные лекарственные явления

НОРМОДИПИН[®]

АМЛОДИПИН

Таблетки по 5 мг и 10 мг №30

Грамотный выбор — гарантия успеха в лечении

- Самый назначаемый европейский амлодипин в России¹
- Эффективен при артериальной гипертензии, стабильной и вазоспастической стенокардии²
- Доверие врачей подтверждено 10-летним опытом успешного применения в России^{1,3}



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8, Тел.: (495) 987-1555, Факс: (495) 987-1556, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Параметры гемодинамики и ФВД на фоне приема небиволола

Показатель (М±σ)	Небиволол (n=44)			
	Курящие (n=12)		Некурящие (n=32)	
	исходно	8 нед.	исходно	8 нед.
	1	2	3	4
САД оф., мм рт.ст.	147,3±7,2	120,7±11,5*	149,4±11,0	123,5±12,7#
ДАД оф., мм рт.ст.	93,3±7,8	82,0±8,3*	93,4±7,4	80,4±7,3#
ЧСС оф., уд/мин.	80,0±10,5	67,7±7,1*	74,9±12,7	65,8±9,0#
САД ₂₄ , мм рт.ст.	133,1±5,5	126,8±10,4	133,0±11,1	121,3±10,7#
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	82,1±5,5	75,6±4,6*	80,0±7,1	72,4±6,4#
ЧСС ₂₄ , уд/мин.	84,8±4,3	72,5±5,7*	80,3±7,7	70,7±6,8#
ВарСАД-24	14,5±1,6	12,9±1,2*	15,5±4,2	12,3±2,1#
ВарДАД-24	11,8±1,2	10,1±1,4*	10,5±2,2	9,7±1,7
САД д, мм рт.ст.	139,3±5,9	132,4±10,2	139,1±13,4	127,7±12,2#
ДАД д, мм рт.ст.	87,4±5,3	80,2±4,7*	85,1±7,6	77,2±6,6#
САД н, мм рт.ст.	121,1±5,2	115,1±10,9	121,6±11,0	111,1±10,7#
ДАД н, мм рт.ст.	72,1±6,5	66,4±5,4	70,6±9,9	63,4±7,1
ОФВ1, % от должных величин	100,8±23,5	97,0±22,7*	98,4±17,6	98,4±19,5
ФЖЕЛ, % от должных величин	110,0±14,2	107,8±13,3*	105,1±11,7	106,0±12,6
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	94,2±14,5	92,2±14,5*	97,9±10,7	96,9±11,6

Примечание: 24 — среднесуточные значения; д — среднедневные значения; н — средненочные значения; Вар — вариабельность АД; оф. — офисные значения; * — $p_{1-2} < 0,05$; # — $p_{3-4} < 0,001$.

(НЛЯ). В случае недостижения целевого уровня офисного АД <140/90 мм рт.ст. через 2 нед. лечения, дозы препаратов увеличивали вдвое — карведилол до 50 мг/сут., небиволол и амлодипин — до 10 мг/сут. Через 4 нед., у не достигших целевого уровня АД, к терапии добавляли индапамид-ретард в дозе 1,5 мг/сут., после чего лечение продолжали до 8 нед. По окончании 8-недельного курса повторно осуществляли СМАД и спирометрию.

Оценивали и сравнивали динамику параметров СМАД и спирометрии в подгруппах. Использовали критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, Краскала–Уоллиса, χ^2 для непараметрических данных. Средние величины отображали в виде среднего арифметического (М) с указанием стандартного отклонения (σ). Применяли пакет прикладных программ «Statistica 7.0» («Statsoft», США).

Результаты

Подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ, индексу массы тела (ИМТ), систолическому АД (САД), диастолическому АД (ДАД) и ЧСС. Подгруппы курящих пациентов не отличались по показателю «пачко-лет» и стажу курения (таблица 1).

Исходные показатели СМАД и ФВД (приведены в таблицах 2, 3, 4) в подгруппах также не различались.

К окончанию 8-недельного периода средняя курсовая доза карведилола в подгруппе курильщиков составила 33,0±17,7 мг/сут., в подгруппе некурящих — 32,8±16,0 мг/сут. ($p > 0,05$), комбинация карведилол+индапамид использовалась у 3 (27%) пациентов и у 13 (29%) пациентов, соответственно.

Доза небиволола в подгруппе курильщиков составила 5,8±2,0 мг/сут., у некурящих — 5,2±2,1 мг/сут.

($p > 0,05$), комбинация небиволол+индапамид использовалась в 2 (17%) и 8 (25%) случаях, соответственно.

Средняя доза амлодипина у курильщиков достигла 6,1±2,2 мг/сут., у некурящих — 6,9±2,8 мг/сут. ($p > 0,05$), комбинация амлодипин+индапамид назначена 2 (22%) и 11 (52%) пациентам, соответственно.

К концу 2-месячного курса лечения карведилолом, небивололом и амлодипином целевого уровня АД (<140/90) достигли 40 (71,4%), 31 (70,4%) и 20 (64,7%) пациентов соответствующих гр. ($p > 0,05$), среднесуточное АД по данным СМАД ниже порогового уровня (<125/80) выявлено у 31 (55,4%), 23 (52,3%) и 16 пациентов (53,3%), соответственно ($p > 0,05$).

В таблицах 2, 3, 4 представлены показатели офисного АД, СМАД и спирометрии у пациентов подгрупп исходно и на фоне приема препаратов.

Во всех подгруппах достоверно уменьшилось офисное САД и ДАД. В гр. β-АБ произошло значимое урежение ЧСС как у курильщиков, так и у некурящих пациентов. По данным СМАД динамика АД в изучаемых подгруппах различалась. При приеме карведилола у некурящих пациентов достоверно снижались среднесуточное, среднедневное и средненочное САД, ДАД, ЧСС, среднесуточная вариабельность САД и ДАД. Аналогичные изменения прослеживаются и у некурящих лиц гр. небиволола, за исключением вариабельности ДАД.

В то же время у курящих пациентов гр. карведилола отсутствовала динамика среднесуточных, средненочных показателей САД и ДАД, среднедневного САД, среднесуточной вариабельности АД.

Таблица 4

Параметры гемодинамики и ФВД на фоне приема амлодипина

Показатель (М±у)	Амлодипин (n=30)			
	курящие (n=9)		некурящие (n=21)	
	исходно	8 нед.	исходно	8 нед.
	1	2	3	4
САД оф., мм рт.ст.	149,6±17,2	126,7±11,0*	156,8±14,7	129,5±10,9#
ДАД оф., мм рт.ст.	93,1±7,5	83,1±5,2*	101,0±8,9	86,5±6,1#
ЧСС оф., уд/мин.	76,0±12,2	72,3±6,7	74,0±10,2	71,1±11,5
САД ₂₄ , мм рт.ст.	135,5±10,7	127,0±9,8*	136,0±9,3	123,7±8,2#
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	84,1±6,8	76,9±6,3*	86,0±6,2	78,6±4,5#
ЧСС ₂₄ , уд/мин.	76,0±6,7	76,4±6,9	76,5±8,4	76,4±8,6
VarСАД-24	15,0±3,7	15,4±4,4	15,7±3,2	13,9±2,0
VarДАД-24	10,8±1,7	11,3±2,2	11,8±2,7	11,2±2,1
САД д, мм рт.ст.	141,7±11,0	133,8±9,9*	142,4±9,7	130,4±8,9#
ДАД д, мм рт.ст.	89,4±7,5	81,7±5,5*	91,5±6,9	84,5±5,2#
САД н, мм рт.ст.	124,5±11,4	115,0±11,4*	122,1±11,6	110,9±9,0#
ДАД н, мм рт.ст.	74,8±7,2	68,4±8,6	74,0±7,9	67,2±4,5#
ОФВ ₁ , % от должных величин	105,1±15,1	108,4±16,5	107,1±14,3	109,3±13,8
ФЖЕЛ, % от должных величин	108,6±13,8	109,9±15,4	110,4±15,2	112,3±14,7
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	100,9±9,5	103,0±8,5	101,8±5,1	102,6±5,7

Примечание: * — $p_{1-2} < 0,05$; # — $p_{3-4} < 0,001$; остальные $p > 0,05$; 24 — среднесуточные значения; д — среднедневные значения; н — средненочные значения; Var — вариабельность АД; оф. — офисные значения.

Таблица 5

Сравнительный анализ динамики АД в исследуемых подгруппах

Показатель	Карведилол (n=56)		Небиволол (n=22)		Амлодипин (n=30)	
	Δ 8 нед.	Δ 8 нед.	Δ 8 нед.	Δ 8 нед.	Δ 8 нед.	Δ 8 нед.
	курящие	некурящие	курящие	некурящие	курящие	некурящие
	(n=11)	(n=45)	(n=12)	(n=32)	(n=9)	(n=21)
	1	2	3	4	5	6
САД оф., мм рт.ст.	-30,0	-22,0	-29,0	-28,0	-20,0	-28,0
ДАД оф., мм рт.ст.	-20,0	-18,0	-10,0	-13,0	-10,0	-12,0
САД ₂₄ , мм рт.ст.	-3,8	-10,1	-6,7	-12,6	-10,0	-11,3
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	-4,1	-7,0	-4,6	-7,7	-8,1	-6,5
САД д, мм рт.ст.	-2,7	-11,5*	-8,8	-13,7	-8,3	-11,3
ДАД д, мм рт.ст.	-2,7	-6,8#	-6,4	-8,3	-8,8	-6,5
САД н, мм рт.ст.	-3,6	-5,7	-4,3	-9,8 †	-9,5	-10,4
ДАД н, мм рт.ст.	-3,9	-4,0	-1,6	-7,1	-7,7	-6,4

Примечание: * — $p_{1-2} = 0,04$; # — $p_{1-2} = 0,02$; Δ — $p_{2-4} = 0,01$; 24 — среднесуточные значения; д — среднедневные значения; н — средненочные значения; Var — вариабельность АД; оф. — офисные значения.

У курящих больных, принимавших небиволол, среднесуточное и среднедневное САД, САД и ДАД ночью также не изменились.

Амлодипин, в отличие от карведилола и небиволола, независимо от статуса курения достоверно снижал среднесуточные и среднедневные показатели АД и не влиял на ЧСС.

Суточный ритм АД, определяемый по суточно-индексу, в подгруппах не изменялся.

В гр. карведилола у курильщиков снизилась ОФВ₁, а в гр. небиволола — ОФВ₁ и, в меньшей степени, ФЖЕЛ, в результате чего уменьшался индекс Тиффно. Однако эти изменения не выходили за пределы нормальных показателей ФВД. Амлодипин не влиял на ФВД.

Выраженность сдвигов гемодинамики на фоне приема изучаемых препаратов отражена в таблице 5.

Как оказалось, офисное АД снижалось в одинаковой степени и независимо от статуса курения. Отмечена достоверно меньшая эффективность карведилола по снижению среднедневного АД у курящих, по сравнению с некурящими, и средненочного САД у некурящих, по сравнению с гр. небиволола.

НЛЯ при лечении карведилолом и небивололом не было. В гр. амлодипина отмечен НЛЯ в виде отеков нижних конечностей у 3 (10%) пациентов, в связи с чем доза препарата была уменьшена.

Обсуждение

В работе впервые проведен сравнительный анализ антигипертензивного эффекта различных препаратов с вазодилатирующим действием у курящих и некурящих больных АГ. Поводом для проведения исследования явились данные литературы о снижении эффективности АГТ у курильщиков [2, 3].

Результаты показали, что все препараты в одинаковой степени снижали офисное АД у курящих и некурящих пациентов. Этот факт находит отражение в работах других авторов [9]. ЧСС закономерно урежалась под влиянием β -АБ независимо от статуса курения.

В то же время анализ параметров СМАД выявил меньшую антигипертензивную эффективность β -АБ у курящих пациентов, по сравнению с некурящими. В наибольшей степени это проявилось в гр. карведилола: прием препарата в течение 2 мес. практически не влиял на уровень АД у курильщиков, за исключением среднедневного ДАД. Гипотетически карведилол — неселективный β -АБ с α_1 -адреноблокирующей активностью — должен предотвращать вазоконстрикцию артерий в условиях стресса и во время курения и поэтому расценивается некоторыми авторами как β -АБ выбора для лечения АГ и сердечной недостаточности (СН) у злостных курильщиков [6]. Полученные результаты свидетельствуют об обратном. Несмотря на то, что произошло снижение симпатической активации согласно динамике ЧСС, у курящих пациентов этот эффект препарата оказался недостаточным. В значительной мере это может быть связано с неполной блокадой α -адренорецепторов.

Несколько неожиданным явился факт недостаточной эффективности небиволола у курящих, который также не влиял на уровень САД, однако снижал среднесуточное и среднедневное ДАД, среднесуточную вариабельность САД и ДАД. Механизм действия препарата заключается, помимо селективной блокады β_1 -рецепторов, в модуляции синтеза оксида азота (NO) эндотелием сосудов, что приводит к физиологической вазодилатации [10]. Полученные данные противоречат некоторым исследованиям, где антигипертензивная эффективность небиволола не зависела от статуса курения [11, 12]. Известно, что гипоксия и курение снижают синтез NO [13]. Можно предположить, что в условиях истощения NO-продуцирующей функции эндотелия у курильщиков вазодилатирующий эффект небиволола может ослабевать. Следует, однако, заметить, что лечение небивололом, в отличие от группы карведилола, сопровождалось снижением суточной вариабельности АД. Данный факт можно объяснить более длительным и стойким антигипертензивным действием препарата.

Интереса заслуживает выявленное отсутствие параллелизма в динамике офисного (достоверно

снизилось) и среднесуточного (не снижалось) САД у курильщиков, принимавших β -АБ. Создается впечатление, что при офисном измерении имеет место псевдонормализация АД, т.к. пациенты во время приема не курят, и АД-повышающие краткосрочные эффекты курения в момент измерения АД отсутствуют. При СМАД курение может совпадать по времени с измерением АД, что вызывает его повышение. Создается впечатление, что у курильщиков, принимающих β -АБ, чаще встречается изолированная амбулаторная гипертензия [7]. Это может потребовать более тщательного контроля АД с применением СМАД.

В литературе встречаются противоречивые данные об эффективности амлодипина у больных АГ в зависимости от статуса курения. В одних исследованиях выявлено статистически значимое снижение САД и ДАД у курящих и некурящих пациентов [14], в других — только у некурящих [15]. Результаты настоящей работы убедительно продемонстрировали наилучший среди изученных препаратов антигипертензивный эффект амлодипина (Нормодипина) у курящих. Этот факт может быть обусловлен иным механизмом вазодилатации, не зависящим от состояния САС и мало зависящим от функции эндотелия. На фоне приема Нормодипина не изменялась ФВД, тогда как использование карведилола и небиволола у курильщиков сопровождалось снижением бронхиальной проходимости, хотя и в пределах нормальных значений. Умеренные бронходилатирующие свойства амлодипина, приводящие к нормализации вентиляционно-перфузионных отношений, были описаны и ранее [16]. Это дает основания для широкого использования амлодипина не только у курильщиков, но и у больных АГ в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями. С другой стороны, амлодипин, позиционируемый, прежде всего как препарат для лечения АГ у пожилых, можно применять и у курящих пациентов молодого и среднего возрастов.

Заключение

У курящих больных АГ по данным СМАД выявлено ослабление антигипертензивного эффекта карведилола для САД и ДАД и небиволола для САД. Этот феномен необходимо учитывать при использовании препаратов у курильщиков. Прием карведилола у курильщиков приводил к достоверному снижению ОФВ₁, а небиволола — ОФВ₁, ФЖЕЛ и соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Амлодипин был одинаково эффективен у курящих и некурящих пациентов с АГ по снижению САД и ДАД при отсутствии влияния на функцию внешнего дыхания. Это позволяет рекомендовать амлодипин (Нормодипин) как один из препаратов выбора для лечения курящих больных АГ.

Литература

1. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The results of federal monitoring 2003–2010. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011;1:9–13. Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 1: 9–13).
2. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, et al. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and nonsmoking hypertensives. *Circulation* 1994; 90 (1): 248–53.
3. Journath G, Nilsson PM, Petersson U, et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment — a national study in Sweden. *Blood Press* 2005; 14 (3): 144–50.
4. Martsevich SYu, Shalnova SA, Deev AD, et al. PROLOG study: main results and guidance for further action. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2006; 6:23–6. Russian (Марцевич С. Ю., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;6:23–6).
5. Nebieridze DV, Meliya A, Kulieva GR. Beta-adrenoblockers in clinical practice: is there any difference? *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 3:90–3. Russian (Небиеридзе Д. В., Мелия А., Кулиева Г. Р. Бета-адреноблокаторы в клинической практике: все ли они одинаковые? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 3:90–3).
6. Preobrazhensky DV, Sidorenko VA, Dedova IS, et al. β -Adrenoreceptor Blockers in the Treatment of Cardiovascular Diseases: The Place of Carvedilol. *Kardiologija* 2006; 12:79–88. Russian (Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Дедова И. С. и др. Блокаторы β -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола. Кардиология 2006; 12: 79–88).
7. Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (the 4th rev.). *System Hypertension* 2010; 3:5–26. Russian (Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26).
8. Chuchalin AG. Chronic obstructive pulmonary disease: The Federal Program: Pract. Guideline for Physicians. Moscow: 2004. 61 p. Russian (Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: Федеральная программа: практ. рук. для врачей. М.: 2004. 61 с).
9. Vysoulis GP, Marinakis AG, Aznaouridis KA, et al. The influence of antihypertensive therapy with the third generation of beta-blockers on endothelial function and prothrombotic status. The effects of smoking. *Rus J Cardiol* 2011; 2: 86–93. Russian (Виссулис Г. П., Маринакис А. Г., Азнауридис К. А. и др. Влияние антигипертензивной терапии бета-блокаторами третьего поколения на функцию эндотелия и протромботический статус. Эффекты курения. Российский кардиологический журнал 2011; 2: 86–93).
10. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press* 2004; 13 (suppl.1): 17–32.
11. McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the treatment of essential hypertension. A review. *Drugs* 1999; 57 (4):633–51.
12. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, et al. Effects of nebivolol on ambulatory blood pressure in smoker and non-smoker hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005; 18: 62A–3.
13. Ovcharenko SI, Litvinova IV. Is there limitations for administration of β -blockers in patients with IHD and / or essential hypertension and co-existing bronchoobstructive syndrome? *Pulmonology* 2009; 6:90–100. Russian (Овчаренко С. И., Литвинова И. В. Существует ли проблема применения β -адреноблокаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией и сопутствующим бронхообструктивным синдромом? Пульмонология 2009; 6: 90–100).
14. Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, et al. Smoking and antihypertensive medication: interaction between blood pressure reduction and arterial stiffness. *Hypertens Res* 2005; 28 (8): 631–8.
15. Kara-Perz H, Kosicka T, Perz S. Is hypotensive effectiveness of amlodipine therapy in smokers connected with endothelin-1 (ET-1) concentration? *Przegl Lek* 2007; 64 (10): 703–5.
16. Williams DO, Barnes PJ, Vickers HP, et al. Effect of nifedipine on bronchomotor tone and histamine reactivity in asthma. *BMJ* 1981; 282: 348.