

## Эффективность применения карведилола у больных эссенциальной артериальной гипертонией пожилого возраста

Г.Х. Ярмухамедова

Ташкентский институт усовершенствования врачей. Ташкент, Республика Узбекистан

## Cardvedilol efficacy in elderly patents with essential arterial hypertension

G.Kh. Yarmukhamedova

Tashkent Institute of Continuous Medical Education. Tashkent, Uzbek Republic

**Цель.** Изучение клинической эффективности бета-адреноблокатора – карведилола и его влияния на процессы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных эссенциальной артериальной гипертонией (ЭАГ) пожилого возраста.

**Материалы и методы.** Обследованы 26 больных (15 женщин и 11 мужчин) в возрасте >60 лет, страдающих ЭАГ I-III степеней. В работе были использованы офисные измерения артериального давления (АД), эхокардиография (ЭхоКГ), Допплер-ЭхоКГ. Начальная доза карведилола составила 6,25 мг/сут, в течение последующих 2 дней она увеличивалась до 12,5 мг/сутки. При необходимости через 2 недели дозу увеличивали до 25 мг/сут в 2 приема. Терапия продолжалась в течение 12 недель.

**Результаты.** Целевые значения систолического АД были достигнуты у 16 (61,5%), а диастолического АД у 19 (73%) больных. У всех АД<sub>ср.</sub> снизилось >10%. Высокая антигипертензивная эффективность карведилола сопровождалась достоверной регрессией гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). Значительно увеличенная масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) до лечения к концу 3 месяцев терапии уменьшилась до 294,5±77,8 г; при этом индекс ММЛЖ снизился на 14,2±11,5% (p<0,001). Антиремоделирующие эффекты карведилола были отмечены и в отношении диастолической функции ЛЖ.

**Заключение.** Результаты свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности карведилола у пожилых больных, хорошей переносимости лечения. Возможность достоверной регрессии ГЛЖ и нормализации диастолической функции ЛЖ указывает на выраженные кардиопротективные свойства карведилола.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертония, пожилые, бета-адреноблокаторы.

**Aim.** To study clinical efficacy of a beta blocker, carvedilol, and assess its effect on left ventricular (LV) remodeling in the elderly patients with essential arterial hypertension (EAH).

**Material and methods.** The study included 26 patients (15 women and 11 men), aged above 60, with Stage I-III EAH. Office blood pressure (BP) measurement, echocardiography (EchoCG), Doppler EchoCG were used. Initial daily dose of carvedilol, 6.25 mg, was titrated up to 12.5 mg in the next two days. If necessary, after 2 weeks of the treatment, the daily dose increased up to 25 mg, b.i.d. Treatment period lasted for 12 weeks.

**Results.** Target level for systolic BP was achieved in 16 patients (61.5%), for diastolic BP – in 19 patients (73%). In all participants, mean BP decreased by more than 10%. Cardvedilol high antihypertensive activity was associated with significant regression of LV hypertrophy (LVH). Initially increased LV myocardial mass (LVMM) decreased to 294.5±77.8 g after 3 months of the therapy; LVMM index was reduced by 14.2±11.5% (p<0.001). Cardvedilol anti-remodeling effects were also observed for LV diastolic function.

**Conclusion.** Cardvedilol demonstrated high antihypertensive efficacy and good tolerability in the elderly patients. Significant LVH hypertrophy regression and LV diastolic function normalization reflected carvedilol cardioprotective effects.

**Key words:** Essential arterial hypertension, elderly patients, beta blockers.

Сорокалетний опыт применения бета-адреноблокаторов (ББ) определил ведущие позиции данной группы лекарственных средств в лечении артериальной гипертонии (АГ). К клиническим преимуществам ББ следует отнести длительный опыт их использования, эффективность в плане снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности при АГ.

Вместе с тем, учитывая возрастные особенности: частовстречающийся гипокинетический тип кровообращения, наличие сопутствующей патологии в виде хронических obstructивных заболеваний легких, атеросклероза артерий нижних конечностей, применение ББ у лиц старшего возраста не является терапией первой линии. Однако, по крайней мере, в 3 крупных исследованиях [1, 2] было показано, что назначение ББ у пожилых гипертоников способствует снижению частоты инсультов (МИ) и инфарктов миокарда (ИМ) при хорошей переносимости лечения.

В последнее время синтезированы новые ББ, наряду с конкурентным и специфическим антагонизмом в отношении ББ, наделенные дополнительными свойствами. В частности, предложены ББ, обладающие способностью вызывать вазодилатацию, что значительно расширило спектр их применения. Наиболее выражено вазодилатирующее свойство у карведилола, характеризующегося уникальной комбинацией  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -, и  $\alpha_1$ -адреноблокады [3,4]; этот препарат обладает свойствами антиоксиданта [5]. Сочетание указанных качеств делает карведилол уникальным фармакологическим препаратом.

В ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность карведилола у больных АГ [6-8]. При этом отмечено, что частота антигипертензивного эффекта у пожилых и молодых людей одинакова – до 80%, а доза для достижения этого эффекта у пожилых не превышает 25 мг/сутки.

Цель настоящего исследования – изучение клинической эффективности карведилола (Дилатренд®, фирмы Ф.Хофман–Ля Рош Лтд., Швейцария) и его влияния на процессы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

## Материалы и методы

Обследованы 26 больных (15 женщин и 11 мужчин) в возрасте старше 60 лет, страдающих эссенциальной АГ (ЭАГ) I-III степеней по классификации ВОЗ/МОАГ 1999. У 24 больных имела место стенокардия напряжения I-II

функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Недостаточность кровообращения I-IIА стадии по классификации ХСН общества специалистов по сердечной недостаточности 2001 диагностирована у 14 больных, 4 пациента перенесли ИМ давностью >12 месяцев.

В исследование не были включены больные с противопоказаниями к назначению ББ: синдромом слабости синусового узла, АВ блокадой II, III степеней, obstructивными заболеваниями легких, поражением периферических артерий, с синдромом перемежающейся хромоты. Не вошли в исследование больные с сопутствующей патологией, требующей специальной терапии, больные с симптоматической АГ, лица, перенесшие ИМ или МИ в предшествующие 12 месяцев.

Все пациенты были стабильными в отношении синдрома стенокардии, при необходимости получали нитраты.

За неделю до обследования всем отменили антигипертензивные препараты, при подъеме АД назначали дибазол.

Лечение карведилолом начинали с дозы 6,25 мг/сут; в течение последующих 2 дней доза увеличивалась до 12,5 мг/сут. При необходимости через 2 недели дозу увеличивали до 25 мг/сут в 2 приема. Терапия продолжалась в течение 12 недель.

За критерий антигипертензивной эффективности принимали снижение АДср на 10% и более, либо достижение целевых значений АД <140/90 мм рт.ст.

Параметры центральной гемодинамики и масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) оценивались в «М»-режиме на аппарате «Snoline verza pro» (Simens, Германия) по методике американской ассоциации эхокардиографии (ЭхоКГ). Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) определяли на основании расчета ММЛЖ [9] и ее индексированной к площади поверхности тела величине – индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). О ГЛЖ свидетельствовал критерий ИММЛЖ >134 г/м<sup>2</sup> у мужчин и >110 г/м<sup>2</sup> у женщин [10]. Используя Допплер-ЭхоКГ оценивали величины пиковых скоростей раннего (РЕ) и предсердного (РА) наполнения и их соотношение (РЕ/РА).

Статистическая обработка результатов была выполнена по общепринятой методике с определением  $\bar{X} \pm SD$ , достоверность различий оценивалась с помощью критерия “t” Стьюдента (в т.ч. парный тест).

## Результаты и обсуждение

По данным офисных измерений АД до начала лечения в положении сидя оно составило: систолическое АД (САД) 175±17,4 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) –98,2±12,1 мм рт.ст., АДср. 127,1±13,8 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 84,2±9,6 уд/мин. У всех больных была обнаружена ГЛЖ. Средние значения ММЛЖ и ИММЛЖ в целом по группе составили 318,6±100,3 г; 174±61,1 г/м<sup>2</sup> соответственно. Нарушение диастолического наполнения ЛЖ, оцениваемое по соотношению пиковых скоростей РЕ/РА, выявлено у 19 (73,1%) больных.

12-недельная терапия карведилолом характеризовалась хорошей переносимостью. Побочные эффекты, потребовавшие уменьшения

Динамика параметров системной и внутрисердечной гемодинамики на фоне 12-недельной терапии карведилолом

Показатели	До лечения	p	После лечения
САД (мм рт.ст.)	175±17,4	<0,001	136,6±10,2
ДАД (мм рт.ст.)	98,2±12,1	<0,001	84,5±10,1
АД ср. (мм рт.ст.)	127,1±13,8	<0,001	98,5±8,7
ЧСС (уд/мин)	84,2±9,6	<0,001	69,9±6,4
ММЛЖ (г)	318,6±100,3	<0,001	294,5±77,8
ИММЛЖ (г/мл)	174±61,6	<0,001	169,8±45,7
РЕ/РА*	0,778±0,126	<0,001	1,044±0,266

**Примечание:** \* - РЕ/РА в группе при исходных значениях < 1,0. Достоверность различий представлена при использовании парного теста.

дозы препарата, в виде головокружения и слабости, очевидно связанные с вазодилатацией, наблюдались у 3 больных.

Целевые значения САД были достигнуты у 16 (61,5%), а ДАД – у 19 (73%) пациентов. У всех произошло снижение АД ср. >10%. Достоверный антигипертензивный эффект карведилола (таблица 1) характеризовался снижением САД в среднем на 22,1±4,9%, ДАД на 13,2±6,2%, АД ср. на 17,8±4,5% (p<0,001), ЧСС уменьшилась до 69,9±6,4 уд/мин по сравнению с исходным уровнем 84,2±9,6 уд/мин (p<0,001), что составило 13,2±6,2%.

Высокая антигипертензивная эффективность карведилола сопровождалась достоверной регрессией ГЛЖ. Значительно увеличенная ММЛЖ до лечения – 318,6±100,3 г, к концу 3 месяцев терапии снизилась до 294,5±77,8г, что составило 36,1±32,6 г (p<0,001); при этом ИММЛЖ уменьшился на 14,2±11,5% (p<0,001). Следует отметить, что возможность достоверной регрессии ГЛЖ в эксперименте на фоне приема карведилола была продемонстрирована также в других

работах [11]. Антиремоделлирующие эффекты препарата были отмечены и относительно положительного влияния на диастолическую функцию ЛЖ. Следует заметить, что у 19 (73,1%) больных, у которых до начала терапии имел место гипертрофический тип диастолической дисфункции, к концу 12 недель терапии карведилолом он сохранился у 12 (46,2%); среднее значение соотношения РЕ/РА увеличилось от 0,778±0,126 до 1,044±0,266 (p<0,001), достигнув нормальных значений.

Столь выраженный антиремоделлирующий эффект карведилола выделяет его из ряда известных ББ. Мета-анализ 109 публикаций, в которых оценивался эффект лечения 336 больных, показал, что при длительной терапии ББ ММЛЖ уменьшается примерно на 9% [12].

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности карведилола у пожилых больных, хорошей переносимости лечения. Возможность достоверной регрессии ГЛЖ и нормализации диастолической функции ЛЖ указывает на выраженные кардиопротективные свойства карведилола.

## Литература

- Dahlot B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-5.
- MRC Working Party. Medical Research Council Trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12.
- Tanaka M, Masumura H, Tanaka S, Akashi A. Studies on the antihypertensive properties of carvedilol, a compound with beta-blocking and vasodilating effects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(Suppl 11): S52-7.
- Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263(1): 92-8.
- Dandona P, Kame K, Chamim H, et al. Carvedilol inhibits reactive oxygen species generation by leukocytes and oxidative damage to aminoacids. *Circulation* 2000; 101(2): 122-4.
- Weher K, Bihmeke T, Van der Does R, Taylor SA. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. *Cardiovasc Drug Ther* 1996; 10: 113-7.
- Young PH. A comparison of carvedilol with atenolol in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *J Cardiovas Pharmacol* 1992; 19(1): 82-5.
- Radevski IV, Valtchanova SP, Tshel EF, Sareli P. Comparison of acebutolol with and without hydrochlorothiazide versus carvedilol with and without hydrochlorothiazide in black patients with mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84(1): 70-5.

9. Devereux RB, Rechet N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man anatomic: validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
10. Abergel E, Tase M, Bohlender J, et al. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol* 1995; 75: 489-502.
11. Massart PE, Donckier J, Kyselovic J, et al. Carvedilol and lacidipine prevent cardiac hypertrophy and endothelin-Igene overexpression after aortic banding. *Hypertension* 1999; 34(6): 1197-201.
12. Dahlot B, Pennest K, Hanson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-100.

Поступила 28/01-2004