

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КАРВЕДИЛОЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Л.И. Маркова, А.И. Радзевич

Кафедра терапии №1 факультета постдипломного образования
Московского государственного медико-стоматологического университета

Гемодинамические эффекты карведилола у больных артериальной гипертонией

Л.И. Маркова, А.И. Радзевич

Кафедра терапии №1 факультета постдипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета

Цель. Оценка влияния карведилола (Таллитон, Эгис, Венгрия) на суточный профиль артериального давления (АД), структурно-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) и церебральную гемодинамику у больных артериальной гипертонией (АГ) II-III степени.

Материал и методы. 30 больных (10 мужчин, 20 женщин, средний возраст – $51,9 \pm 7,9$ лет) с АГ II-III степени (ВНОК, 2004 г.) с исходными нарушениями суточного профиля АД, церебральной гемодинамики, структурно-функциональными нарушениями левого желудочка на протяжении 6 мес принимали карведилол в суточной дозе 25-75 мг. Состояние гемодинамики оценивалось с помощью суточного мониторирования АД, доплер-ЭхоКГ, ультразвуковой доплерографии экстракраниальных сосудов.

Результаты. Установлено корригирующее действие карведилола на нарушенный суточный профиль АД, церебральную гемодинамику. В результате лечения отмечен регресс гипертрофии ЛЖ с преимущественным уменьшением толщины межжелудочковой перегородки, а также трансформация концентрической гипертрофии ЛЖ в эксцентрический вариант.

Заключение. Длительная терапия карведилолом больных АГ II-III степени обеспечивает устойчивый контроль АД, оказывает кардиопротективный эффект и улучшает мозговое кровообращение.

Ключевые слова: карведилол, артериальная гипертония, суточный профиль АД, структурно-функциональные нарушения ЛЖ, церебральный кровоток.

РФК 2006; 3: 12-18

Hemodynamic effects of carvedilol in patients with arterial hypertension

L.I. Markova, A.I. Radzevich

Chair of therapy №1, Faculty of postgraduate education, Moscow State University of Medicine and Stomatology

Aim. To evaluate the influence of carvedilol (Talliton, Egis, Hungary) on daily profile of blood pressure (BP), anatomical and functional conditions of left ventricle (LV) and cerebral circulation in patients with arterial hypertension (AH), stage II-III.

Material and methods. 30 patients (10 men, 20 women, average age $51,9 \pm 7,9$ y.o.) with AH II-III stage (RSSC, 2004) and with initially affected daily profile of BP, cerebral circulation, anatomical and functional disorders of LV took carvedilol 25-75 mg/d during 6 months. Hemodynamics was estimated by ambulatory BP monitoring, Doppler Echocardiography, and ultrasound Dopplerography of extra cranial vessels.

Results. A normalizing effect of carvedilol on abnormal daily profile of BP and cerebral circulation was determined. The treatment resulted in the regress of LV hypertrophy with predominant reduction of interventricular septum thickness and also the transformation of concentric LV hypertrophy in excentrical one.

Conclusion. Long-term therapy with carvedilol in patients with AH II-III stage provides a stable BP control and cardioprotective effect, improves cerebral circulation.

Key words: carvedilol, arterial hypertension, daily profile of BP, anatomical and functional disorders of LV, cerebral circulation.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 3: 12-18

Важной терапевтической стратегией в отношении больных артериальной гипертонией (АГ) является уменьшение периферических эффектов симпатической нервной системы путём блокады адренорецепторов, прежде всего в сердце и сосудах. С этой целью широко применяются бета-адреноблокаторы (ББ), которые являются конкурентными ингибиторами катехоламинов [1]. Данные многочисленных исследований подтверждают их высокую эффективность в лечении больных АГ. Но наряду с преимуществами имеются и общеизвестные противопоказания приме-

нения ББ, отчасти обусловленные способностью препаратов вызывать периферическую вазоконстрикцию, что в ряде случаев ограничивает их применение. В связи с этим становится обоснованным применение ББ, обладающих вазодилатирующими свойствами, так как повышение общего периферического сопротивления является определяющим гемодинамическим механизмом, способствующим стабилизации повышенного артериального давления (АД). С этих позиций несомненный интерес представляет карведилол, сочетающий свойства неселективной

блокады бета-адренорецепторов и блокады альфа 1-адренорецепторов, что обеспечивает эффект артериальной вазодилатации [3]. Дополнительный вазодилатирующий эффект карведилола обусловлен его влиянием на эндотелиальную функцию путём потенцирования высвобождения простагландинов и оксида азота [7]. В настоящее время карведилол применяется не только для лечения больных ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, но и артериальной гипертонией. В ряде исследований продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность этого препарата [6]. Особенностью карведилола является наличие в его структуре карбазольной группы, которая определяет его антиоксидантную активность, благодаря чему препарат проявляет выраженное органопротективное действие [3,6,7]. По выраженности данного эффекта карведилол превосходит другие ББ. Целью настоящего исследования явилась оценка влияния карведилола (Таллитон, Эгис, Венгрия) на показатели суточного профиля АД, структурно-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ), церебральную гемодинамику у больных АГ II-III степени.

Материал и методы

В исследование исходно было включено 35 больных, страдающих АГ II-III степени, высокой и очень высокой степени риска (по классификации Всероссийского научного общества кардиологов, 2004). У 40% включённых в исследование больных АГ была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, II функциональный класс – 10 больных, постинфарктный кардиосклероз (более года) – 4 человека, нарушения ритма сердца (по данным поликлинической документации) в виде политопной экстрасистолии, пароксизмальной мерцательной аритмии, суправентрикулярной тахикардии – 9 больных. Из исследования исключались больные с симптоматической АГ, а также с заболеваниями, влияющими на структуру и функцию миокарда, церебральный кровоток и требующими приёма дополнительных медикаментозных средств. В ходе исследования 3 человека выбыли из-за несоблюдения протокола, ещё 2 больным потребовалась отмена лечения из-за побочных эффектов в виде головной боли, сонливости, лекарственного дерматита.

Завершили исследование 30 больных (10 мужчин, 20 женщин, средний возраст $51,93 \pm 7,96$ лет, продолжительность заболевания – $16,4 \pm 3,4$ года). Уровень АД, измеренный методом Короткова, составил для систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) $172,00 \pm 9,05$ мм рт.ст. и $108,36 \pm 10,01$ мм рт.ст. соответственно. У всех больных сохранялся синусовый ритм, зарегистрированные нарушения

ритма сердца (по результатам проведенного суточного мониторинга ЭКГ) были гемодинамически незначимы. Все больные имели нарушения показателей суточного профиля АД и церебральной гемодинамики, гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) средней и выраженной степени, рассчитанной по индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). В качестве верхней границы нормы ИММЛЖ использовались значения, рекомендованные Европейским обществом по артериальной гипертонии и Европейским обществом кардиологов (2003): 110 г/м^2 для женщин и 125 г/м^2 для мужчин.

Не менее чем за 2 нед до исследования отменялись принимаемые ранее препараты за исключением гипотиазида в суточной дозе 12,5 мг, длительность приёма которого в сочетании с карведилолом составила более 6 мес. За этот период больные проходили базовое обследование, в случае существенного подъёма АД больным назначались короткодействующие антигипертензивные препараты.

Начальная суточная доза карведилола (Таллитона) исходно составила 25 мг однократно. При отсутствии снижения САД на 10% и ДАД на 5% от исходного уровня дозу препарата каждые 2 нед увеличивали на 25 мг. Максимальная суточная доза составила 75 мг и потребовалась преимущественно больным, страдающим АГ III степени. Целевым уровнем клинического АД на фоне проводимой терапии считали АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. После достижения целевых значений АД больные продолжали лечение препаратом в тех дозах, на которых они были достигнуты. Длительность терапии составила 6 мес. Всем пациентам исходно, через 4 нед, 3 мес и в конце исследования проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию, ультразвуковую доплерографию экстракраниальных сосудов.

СМАД выполняли с помощью прибора Cardio Tens 01 (Венгрия). Исследование начинали в 9:00 ч. Измерения АД осуществлялись каждые 15 мин в дневное время и каждые 30 мин в ночное время. Дневной и ночной периоды устанавливались для каждого пациента индивидуально в зависимости от ритма сна и бодрствования. Мониторирование АД проводили не менее 27 ч, исключая из расчётов первые 3 ч, за которые, как правило, происходит привыкание пациента к прибору.

Анализировались следующие показатели: среднесуточное САД и ДАД в мм рт.ст. (ср. сут. САД, ср. сут. ДАД); среднедневные и средненочные показатели САД и ДАД в мм рт. ст. (ср. дн. САД, ср. дн. ДАД; ср. н. САД, ср. н. ДАД); временной гипертонический индекс (ВГИ) для САД и ДАД в дневное и ночное время (ВГИ САД ср. дн., ВГИ ДАД ср. дн.; ВГИ САД ср. н., ВГИ ДАД ср. н.). Оценивалась вариабельность АД в

дневное и ночное время для САД и ДАД в мм рт. ст. (вар. САД ср.дн., вар. ДАД ср.дн.; вар. САД ср.н., вар. ДАД ср.н.) и среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС). Нормальными значениями считали АД ниже 130/80 мм рт. ст. в среднем за сутки, ниже 140/90 мм рт. ст. днём и ниже 120/70 мм рт. ст. ночью. Значения ВГИ > 30% в соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества (1996) свидетельствовали о наличии АГ. В исследовании использовали значения вариабельности, предложенные Л.И. Ольбинской и соавт. (1998) (табл. 1).

Таблица 1. Нормальные значения вариабельности АД

Вариабельность АД, мм рт. ст.	Сутки	День	Ночь
САД	<15, 2	<15, 5	<14, 8
ДАД	<12, 3	<13, 3	<11, 3

Исследование структурно-функционального состояния миокарда проводилось методом трансторакальной ЭхоКГ на аппаратах фирм «Toshiba» SSH-140-A-B (Япония) и «General-Elektrik-Vniem» US-RT-X 400 (США) с использованием режимов двух- и одномерной эхокардиографии по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Комитета по номенклатуре и стандартизации Американской ассоциации эхокардиографии [8]. В автоматическом режиме определяли конечный систолический и диастолический размеры и объёмы ЛЖ (КСР, КДР, КСО, КДО), ударный объём ЛЖ (УО), минутный объём (МО), фракцию выброса ЛЖ (ФВ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в конце диастолы, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ) рассчитывали по формуле: $ОТС\ ЛЖ = (ТЗСЛЖ + ТМЖП) / КДР$, где ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие типы геометрии левого желудочка при АГ: нормальная - $ИММЛЖ \leq N$, $ОТС < 0,45$; концентрическая гипертрофия ЛЖ (кГЛЖ) – $ИММЛЖ > N$, $ОТС > 0,45$; концентрическое ремоделирование (к.р.ЛЖ) – $ИММЛЖ = N$, $ОТС > 0,45$; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (эГЛЖ) – $ИММЛЖ > N$, $ОТС < 0,45$ [4].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по результатам исследования трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме из апикального доступа в четырёхкамерной по-

зиции. Определяли следующие показатели: V_e (м/с) – максимальная скорость раннего диастолического наполнения; V_a (м/с) – максимальная скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия; V_e/V_a – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ; IVRT (с) – время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT (с) – время замедления раннего диастолического наполнения.

Изучение мозгового кровотока проводилось с помощью доплерографии в экстракраниальном отделе внутренних сонных артерий (ВСА), позвоночных артерий (ПА), общих сонных артериях (ОСА), непосредственно участвующих в кровоснабжении головного мозга. Определялись следующие показатели: V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока; V_{ed} – максимальная диастолическая скорость; $TAMX$ – усреднённая по времени максимальная скорость кровотока за 5 сердечных циклов; RI – индекс периферического сопротивления; PI – индекс пульсации [2].

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

Результаты и обсуждение

В результате 6-месячной терапии карведилолом в сочетании с гипотиазидом, было отмечено улучшение клинического состояния всех обследованных больных. Препарат хорошо переносился больными, констатирована приверженность больных лечению карведилолом (пациенты продолжали принимать препарат после завершения исследования). У 5 больных такие побочные эффекты как слабость, головокружение и тошнота исчезли через неделю приёма и не потребовали отмены карведилола. У одного больного препарат был отменен из-за развития лекарственного дерматита, а у другого больного из-за стойкой головной боли и сонливости. Для достижения целевых значений АД увеличение суточной дозы до 50 мг потребовалось 13 пациентам, до 75 мг – 15 больным (страдающим АГ III степени), 25 мг продолжили принимать 2 пациента. Через 4 недели лечения целевые цифры офисного АД отмечались у 50% больных. В течение 6 мес лечения уровень САД и ДАД снизился достоверно на 18,9 и 17,3% соответственно ($p < 0,05$). Целевой уровень офисного АД к 6-му месяцу лечения был достигнут у 80% больных.

При анализе исходных показателей СМАД (табл. 2) в целом было выявлено повышение всех

Таблица 2. Параметры показателей суточного профиля АД больных АГ II-III степени на фоне терапии карведилолом в сочетании с гипотиазидом ($M \pm m$)

Показатель	Карведилол				
	исходно n=35	через 4 нед. n=30	через 6 мес. n=30	Δ % через 4 нед.	Δ % через 6 мес.
Ср.сут.САД, мм рт. ст.	162.00 $\pm$ 5.95	143.00 $\pm$ 6.12*	137.05 $\pm$ 5.90*	-11.70*	-15.40*
Ср.сут.ДАД, мм рт. ст.	103.15 $\pm$ 6.79	90.51 $\pm$ 6.20*	87.49 $\pm$ 5.71*	-12.31*	-15.22*
Ср. дн.САД, мм рт. ст.	165.85 $\pm$ 6.10	145.80 $\pm$ 6.40*	137.65 $\pm$ 6.00*	-12.13*	-17.04*
Ср.дн. ДАД, мм рт.ст.	104.30 $\pm$ 5.80	91.49 $\pm$ 5.12*	85.70 $\pm$ 4.92**	-12.32*	-17.83**
Ср.н.САД, мм рт. ст.	150.00 $\pm$ 5.50	135.05 $\pm$ 4.95*	129.50 $\pm$ 5.10*	-9.92*	-13.71*
Ср.н. ДАД, мм рт.ст.	98.70 $\pm$ 6.10	89.56 $\pm$ 5.90*	85.40 $\pm$ 5.11*	-9.34*	-13.43*
ВГИ САД дн., %	72.10 $\pm$ 7.95	54.00 $\pm$ 7.15***	32.50 $\pm$ 6.11***	-25.13***	-54.91***
ВГИ ДАД дн., %	66.42 $\pm$ 8.10	44.22 $\pm$ 7.18***	30.93 $\pm$ 6.52***	-33.42***	-53.41***
ВГИ САД н., %	68.56 $\pm$ 9.30	55.19 $\pm$ 8.17**	34.65 $\pm$ 7.00***	-19.54**	-49.51***
ВГИ ДАД н., %	59.10 $\pm$ 7.80	43.90 $\pm$ 7.02**	38.15 $\pm$ 6.92***	-22.34**	-35.40***
Вар. САД дн., мм. рт.ст.	20.50 $\pm$ 2.50	15.80 $\pm$ 2.30**	14.18 $\pm$ 1.92***	-22.92**	-30.81***
Вар. ДАД дн., мм. рт.ст.	19.80 $\pm$ 2.16	14.00 $\pm$ 2.50***	13.79 $\pm$ 2.00***	-29.32***	-30.43***
Вар. САД н., мм рт.ст.	17.12 $\pm$ 1.99	14.10 $\pm$ 2.02**	13.20 $\pm$ 1.85**	-17.64**	-22.93**
Вар. ДАД н., мм рт.ст.	16.00 $\pm$ 2.55	13.79 $\pm$ 2.45*	12.46 $\pm$ 2.10**	-13.80*	-22.13**
ЧСС ср.сут., уд/мин	72.00 $\pm$ 6.5	57.01 $\pm$ 5.50**	52.60 $\pm$ 5.10***	-20.83**	-26.90***

* $p < 0.05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0.001$ относительно исходного уровня, Δ % - изменение показателя в % относительно исходного значения.

показателей, отражающих прессорную нагрузку АД за сутки, день и ночь.

У обследуемых больных отмечалось уменьшение различий между среднедневным и средненочным уровнем АД, а также между показателями вариабельности АД в период бодрствования и отдыха, что рассматривается как фактор риска развития ассоциированных клинических состояний [11].

Через 4 нед приёма отмечен достаточный корректирующий эффект в отношении показателей суточного профиля АД. За указанный период отмечено достоверное снижение среднесуточного, среднедневного, средненочного САД и ДАД. Карведилол достоверно снижал за 4 нед лечения все показатели «нагрузки давлением», но в ночное время удавалось приблизиться к нормативным величинам лишь к 6-му месяцу терапии. За 6-месячный период лечения достоверная положительная динамика показателей суточного профиля АД в виде нормализации и снижения показателей «нагрузки давлением», снижения повышенной вариабельности АД в разное время суток отмечена у 78% больных. Установлено статистически значимое снижение САД и ДАД в течение суток на фоне уменьшения ВГИ более 50% от исходных величин. Более выраженная динамика всех показателей СМАД констатирована в дневное время суток. ЧСС достоверно снизилась на 26,9% (табл. 2).

Корректирующий эффект карведилола на показа-

тели суточного профиля АД как при 4-недельной терапии, так и при 6-месячном лечении обусловлен эффективной вазодилатацией бета-блокатором за счёт блокады альфа-адренорецепторов сосудистого русла. На фоне лечения препаратом обеспечивается равномерное снижение САД и ДАД, более выраженное в дневные часы, обусловленное снижением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), следствием чего является достижение нормального циркадного ритма АД у большинства исследуемых больных.

Объёмные показатели и размеры ЛЖ исходно были увеличены. Размер левого предсердия был увеличен у 75% больных и составлял в среднем $4,41 \pm 0,29$ см, что обусловлено включением в исследование больных АГ с ассоциированными клиническими проявлениями (ИБС). У всех больных была выявлена ГЛЖ, которая характеризовалась увеличением ТМЖП, ТЗСЛЖ (или одной из стенок) и, соответственно, ММЛЖ (табл. 3). Средние значения ТМЖП составили $1,37 \pm 0,29$ см, ТЗСЛЖ – $1,35 \pm 0,27$ см, ММЛЖ – $295,67 \pm 19,16$ г, ИММЛЖ – $149,99 \pm 22,00$ г/м². В зависимости от значений ОТС и величины ИММЛЖ выделяли больных с КГЛЖ и ЭГЛЖ. Диагностированная у 2 больных асимметрическая ГЛЖ рассматривалась как вариант концентрической ГЛЖ. Именно этот вариант ГЛЖ является наиболее неблагоприятным в отношении развития сердечно-сосу-

Таблица 3. Изменения гемодинамических и структурно-функциональных показателей ЛЖ у больных АГ II-III степени на фоне лечения карведилолом в сочетании с гипотиазидом ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные, n=35	Через 4 нед, n=33	Через 6 мес, n=30	$\Delta\%$ через 4 нед	$\Delta\%$ через 6 мес
САД кл., мм рт. ст.	172.00 $\pm$ 9.05	141.39 $\pm$ 9.00	139.49 $\pm$ 8.05	-17.80**	-18.90 **
ДАД кл., мм рт. ст.	108.36 $\pm$ 10.01	94.49 $\pm$ 9.10	89.65 $\pm$ 8.10	-12.80*	-17.30 **
ЧСС, уд/мин	78.55 $\pm$ 10.00	68.73 $\pm$ 8.12	64.41 $\pm$ 3.15	-12.50*	-18.00 **
ОПСС, дин/см $\cdot$ с 2	1950.50 $\pm$ 190.90	1784.71 $\pm$ 120.00	1755.50 $\pm$ 100.60	-8.50*	-10.00*
СИ, л/мин $\cdot$ м 2	3.89 $\pm$ 0.68	3.57 $\pm$ 0.56	3.29 $\pm$ 0.42	-8.20*	-15.40*
КДО, мл	135.16 $\pm$ 12.10	133.00 $\pm$ 10.10	123.00 $\pm$ 9.05	-1.60	-9.0*
КСО, мл	46.98 $\pm$ 8.16	46.44 $\pm$ 7.1	43.08 $\pm$ 6.00	-1.16	-8.3*
КДР, см	5.46 $\pm$ 0.36	5.43 $\pm$ 0.32	5.29 $\pm$ 0.26	-0.50	-4.12
КСР, см	3.26 $\pm$ 0.40	3.25 $\pm$ 0.40	3.07 $\pm$ 0.35	-0.60	-5.80*
ТМЖП, см	1.37 $\pm$ 0.29	1.36 $\pm$ 0.29	1.30 $\pm$ 0.26	-0.80	-5.11*
ТЗСЛЖ, см	1.35 $\pm$ 0.27	1.34 $\pm$ 0.27	1.29 $\pm$ 0.25	-0.70	-4.44
ММЛЖ, г	295.67 $\pm$ 19.16	293.30 $\pm$ 12.11	279.11 $\pm$ 10.15	-0.80	-5.60*
ИММЛЖ, г/м 2	149.99 $\pm$ 22.00	148.94 $\pm$ 20.10	141.45 $\pm$ 15.16	-0.70	-5.70*
ОТС	0.50 $\pm$ 0.04	0.50 $\pm$ 0.03	0.49 $\pm$ 0.02	-0.20	-2.02
ФВ, %	57.82 $\pm$ 5.00	59.57 $\pm$ 4.10	61.31 $\pm$ 3.15	2,8	5.72*
Ve, м/с	0.61 $\pm$ 0.05	0.65 $\pm$ 0.04	0.67 $\pm$ 0.04	6.15*	9.00*
Va, м/с	0.75 $\pm$ 0.04	0.72 $\pm$ 0.03	0.67 $\pm$ 0.03	-4.00	-10.70*
Ve/Va	0.80 $\pm$ 0.05	0.90 $\pm$ 0.04	1.00 $\pm$ 0.02	11.10*	20.00**
IVRT, с	0.14 $\pm$ 0.06	0.12 $\pm$ 0.04	0.11 $\pm$ 0.01	-14.30*	-21.40 **
DT, с	0.18 $\pm$ 0.06	0.16 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.02	-13.0*	-27.00 **
Размер левого предсердия, см	4.41 $\pm$ 0.29	4.39 $\pm$ 0.28	4.17 $\pm$ 0.16	-0.50	-5.50*

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ относительно исходного уровня, $\Delta\%$ – изменение показателя в % относительно исходного значения.

дистых осложнений у больных АГ [4,8].

У обследованных больных превалировал концентрический тип ГЛЖ. Соотношение концентрического и эксцентрического типов ГЛЖ составляло в целом по группе 64 к 36%. В данном исследовании частота выявления КГЛЖ была несколько выше, чем обычно приводится в источниках литературы, что, видимо, обусловлено включением в исследование больных АГ III степени, у которых более выражена прессорная нагрузка на сердце.

Внутрисердечная гемодинамика характеризовалась снижением скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ ($Ve = 0,61 \pm 0,05$ м/с), повышением скорости кровотока во время систолы левого предсердия ($Va = 0,75 \pm 0,04$ м/с), уменьшением соотношения Ve/Va ($Ve/Va = 0,80 \pm 0,05$), увеличением замедления пика Е ($DT = 0,18 \pm 0,06$ с) и времени изоволюмического расслабления ЛЖ ($IVRT = 0,14 \pm 0,06$ с).

Благодаря вазодилатирующему эффекту карведилола к концу 4-й недели отмечено достоверное снижение ОПСС на 8,5% ($p < 0,05$). Урежение ЧСС на 12,5% ($p < 0,05$) сопровождалось снижением СИ на

8,2% ($p < 0,05$). В динамике объемов и размеров ЛЖ наметилась лишь тенденция к снижению показателей. Положительная динамика показателей диастолической функции ЛЖ проявилась в достоверном увеличении отношения Ve/Va на 11,1% ($p < 0,05$) с увеличением Ve на 6,15% ($p < 0,05$), снижением IVRT на 14,3% ($p < 0,05$) и DT на 13,0% ($p < 0,05$) (см. табл. 3). К концу исследования сохранялась положительная динамика в отношении систолической и диастолической функции ЛЖ. Достоверно уменьшились объемы ЛЖ (КДО на 9,0%, $p < 0,05$; КСО на 8,3%, $p < 0,05$), увеличилась ФВ ЛЖ ($p < 0,05$). Благодаря вазодилатирующему эффекту карведилола значительно снижалось ОПСС ($p < 0,05$), в результате этого уменьшался венозный возврат крови к сердцу, что способствовало достоверному уменьшению объема ЛЖ. Улучшение показателей диастолической функции ЛЖ определялось уменьшением IVRT на 21,4 и DT на 27,0% ($p < 0,001$).

Кардиопротективный эффект карведилола сопровождался положительной динамикой ИММЛЖ (снижение на 5,7%, $p > 0,05$), обусловленной уменьше-

Таблица 4. Влияние терапии карведилолом в сочетании с гипотиазидом на показатели церебрального кровотока у больных АГ II-III степени ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные, n=35	Через 4 нед, n=33	Через 6 мес, n=30	$\Delta\%$, через 4 нед	$\Delta\%$, через 6 мес
Vps, см/с					
ОСА	43.01 $\pm$ 4.04	43.10 $\pm$ 4.04	43.19 $\pm$ 4.03	0.20	0.40
BCA	41.10 $\pm$ 3.06	41.14 $\pm$ 3.06	41.32 $\pm$ 3.06	0.10	0.53
ПА	26.47 $\pm$ 3.13	26.55 $\pm$ 3.13	26.68 $\pm$ 3.12	0.30	0.78
Ved, см/с					
ОСА	11.00 $\pm$ 1.41	11.09 $\pm$ 1.41	11.11 $\pm$ 1.40	0.81	0.99
BCA	10.12 $\pm$ 1.21	10.18 $\pm$ 1.21	10.22 $\pm$ 1.20	0.62	0.98
ПА	7.77 $\pm$ 1.50	7.82 $\pm$ 1.50	7.84 $\pm$ 1.50	0.59	0.89
PI					
ОСА	1.57 $\pm$ 0.02	1.58 $\pm$ 0.02	1.58 $\pm$ 0.01	0.72	0.99
BCA	1.51 $\pm$ 0.02	1.52 $\pm$ 0.01	1.52 $\pm$ 0.02	0.69	0.47
ПА	1.53 $\pm$ 0.02	1.54 $\pm$ 0.02	1.54 $\pm$ 0.01	0.39	0.65
RI					
ОСА	0.74 $\pm$ 0.02	0.72 $\pm$ 0.02	0.71 $\pm$ 0.01	-2.70	-4.05
BCA	0.75 $\pm$ 0.02	0.73 $\pm$ 0.02	0.72 $\pm$ 0.02	-2.60	-4.00
ПА	0.71 $\pm$ 0.02	0.69 $\pm$ 0.02	0.67 $\pm$ 0.02	-2.80	-4.25
TAMX, см/с					
ОСА	20.32 $\pm$ 1.04	20.50 $\pm$ 1.04	20.52 $\pm$ 1.03	0.88	0.97
BCA	20.51 $\pm$ 1.85	20.72 $\pm$ 1.85	20.69 $\pm$ 1.70	1.01	0.88
ПА	12.15 $\pm$ 2.15	12.26 $\pm$ 2.10	12.27 $\pm$ 2.10	0.90	0.99

$\Delta\%$ – изменение показателя в % относительно исходного значения.

нием ТМЖП на 5,11% ($p < 0,05$), ТЗСЛЖ на 4,44% ($p > 0,05$), КДР на 4,12% ($p > 0,05$). В результате этих изменений наметилась положительная динамика в отношении структурной перестройки ЛЖ: ОТС достоверно снизился на 2,02%; число больных (18 человек) с прогностически неблагоприятной концентрической ГЛЖ уменьшилось (до 14 человек) за счёт перераспределения в эксцентрический тип; из 10 больных (из числа завершивших исследование с исходной ЭГЛЖ) у одного нормализовалась ММЛЖ и ОТС.

Полученные результаты свидетельствуют о существенном положительном влиянии карведилола на нарушенное структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ, что связано, по-видимому, с его антипролиферативным действием [9,10]. Более выраженное воздействие препарат оказывал на толщину межжелудочковой перегородки, с чем связано перераспределение концентрического типа ГЛЖ в эксцентрический.

При корреляционном анализе через 6 мес лечения были выявлены прямые связи между ИММЛЖ и ТМЖП ($r = 0,32$; $p < 0,001$), IVRT и ОТС ($r = 0,28$; $p < 0,05$), ВГИ САД и ДАД дневными и ночными и ИММЛЖ ($r = 0,38$, $p < 0,05$; $r = 0,33$, $p < 0,05$; $r = 0,28$, $p < 0,05$; $r = 0,27$, $p < 0,05$), между вар. САД и ДАД днём и Ve/Va ($r = 0,32$, $p < 0,05$; $r = 0,28$, $p < 0,05$).

Таким образом, карведилол обладает выраженным кардиопротективным эффектом, связанным с его уникальными свойствами, проявляющимися всесторонней α_1 -, β_1 - и β_2 – адреноблокадой.

При анализе результатов исследования церебрального кровотока исходно в 95% случаев было отмечено снижение линейной скорости кровотока в экстракраниальных сосудах. У включённых в исследование больных не отмечалось гемодинамически значимых окклюзионных поражений исследуемых церебральных сосудов.

Более выраженные изменения касались показателя пиковой систолической скорости кровотока (Vps), который в среднем был снижен на 40-45% по сравнению с нормативными показателями. Отмечалось повышение сосудистого сопротивления в среднем в ОСА на 34%, в ВСА на 32%, в ПА на 31%, снижение индекса пульсации на 40%, 36%, 45% соответственно (табл. 4). Выявленное снижение церебрального кровотока, вероятно, обусловлено нарушением ауторегуляции сосудистого тонуса в сторону его повышения на фоне хронической артериальной гипертензии. Снижение скоростных показателей кровотока, повышение индекса периферического сопротивления (RI) отражают снижение эластических и тонических свойств сосудистой стенки, нарастание ригидности, что характерно для хронической ишемии головного

мозга при АГ II-II степени. Структурную основу этих нарушений составляют сосудистое ремоделирование и развитие гипертонической ангиопатии [5].

При анализе взаимосвязи между показателями церебрального кровотока и данными СМАД выявлена обратная связь между Vps (ОСА, ВСА, ПА) и вариабельностью АД ($r=-0,33$, $r=-0,36$, $r=-0,37$; $p<0,05$); прямая – между RI (ОСА, ВСА, ПА) и вариабельностью АД ($r=0,28$, $r=0,31$, $r=0,27$; $p<0,05$). Корреляции прослеживаются также между Vps, RI и ИММЛЖ; Vps, RI и Ve/Va.

Наиболее выраженные изменения скоростных показателей отмечались в ВСА и ПА, за счёт которых преимущественно обеспечивается общий мозговой кровоток. Индекс сосудистого сопротивления исходно был ниже в ВСА и ПА по сравнению с ОСА, что закономерно, так как ВСА и ПА являются сосудами с более низким сопротивлением [2].

Уже через 4 нед. лечения отмечено недостоверное снижение индекса сопротивления (RI) в экстракраниальных сосудах и тенденция к увеличению показателей максимальной систолической скорости (Vps), конечной диастолической скорости (Ved), косвенно отражающих не только органические изменения в сосудах, но и уровень притока крови к головному мозгу.

К 6-му месяцу терапии произошло дальнейшее снижение RI, но различия не достигли уровня достоверности. Отмечалась тенденция к улучшению упруго-эластических свойств исследуемых сосудов, что проявилось недостоверным увеличением Vps, Ved в общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), позвоночной артерии (ПА) (см. табл. 4). По-видимому, ожидать более выраженного церебропротективного действия карведилола следует при более длительной терапии.

Благоприятный церебропротективный эффект препарата связан, по-видимому, с угнетением миграции гладкомышечных клеток в интиму сосудов, за счёт чего реализуется антипролиферативный эффект, состоящий в уменьшении выраженности патологического моделирования артерий и регрессии гипертрофии их мышечного слоя [7,9]. Таким образом, длительная терапия карведилолом способствует улучшению церебральной гемодинамики у больных АГ II-III степени благодаря наличию у препарата вазодилатирующих и антиоксидантных свойств.

Выводы

1. Карведилол оказывает выраженное корригирующее действие на нарушенные показатели суточного профиля АД у больных АГ II-III степени с достижением к 6-му месяцу лечения в 78% случаев нормативных значений.
2. Выявленные тесные связи между показателями суточного профиля АД, структурно-функциональными характеристиками левого желудочка, показателями церебрального кровотока позволяют оценивать протективное действие карведилола на выраженность гипертрофии левого желудочка и кровоснабжение головного мозга.
3. Длительная терапия карведилолом способствует регрессу гипертрофии левого желудочка, оказывая преимущественное воздействие на толщину межжелудочковой перегородки, и видоизменяет геометрию левого желудочка, в большей степени за счёт перехода концентрической ГЛЖ в эксцентрический вариант.
4. Карведилол является перспективным препаратом в отношении коррекции нарушенной церебральной гемодинамики у больных АГ II-III степени.

Литература

1. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А. Применение β -блокаторов в лечении артериальной гипертонии у больных старших возрастных групп на фоне ишемической болезни сердца. Кардиология 2004; 4: 106-112.
2. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиопатия. Реальное время, М. 1999: 189.
3. Праскурничий Е.А., Шевченко О.П., Макарова С.В. Влияние карведилола на выраженность гипертензивной реакции в условиях стресс-тестирования у больных артериальной гипертонией. Кардиоваск Тер и Проф 2004; 5(3): 10-17.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алёхин М.Н. и соавт. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка. Кардиология 2003; 11: 98-101.
5. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонакин А.В. Актуальные вопросы и рациональный подход к лечению артериальной гипертонии при сосудистой патологии мозга. Кардиоваск Тер и Проф 2005; 3(4, часть I): 82-87.
6. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Возможности применения бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами у больных артериальной гипертонией. Consilium Medicum 2004; 2: 39-41.
7. Carlson W, Oberg K. Clinical pharmacology of carvedilol. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 1999; 4: 205-218.
8. Devereux R.B. Therapeutic options in minimizing LVH. Am Heart J. 2000; 139: 9-14.
9. Dunn CJ, Lea AP, Wagstaff AJ. Carvedilol: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. Drugs 1997; 54: 161-185.
10. Gehr TWB, Tenero DM, Boyle DA, et al. The pharmacokinetics of carvedilol and its metabolites after single and multiple dose oral administration in patients with hypertension and renal insufficiency. Eur J Clin Pharmacol. 1999; 55: 269-77.
11. Macfarlane PW, Murray GD, McGowan J, et al. Analysis of 24 hour ambulatory ECGs from the CHRISTMAS study (abstract no. 3026). Circulation 2002; 106 (suppl. 19): 613-620.