

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛА И КАПТОПРИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕОСЛОЖНЕННОГО ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА

С.Н. Терещенко, Н.А. Джагани, Н.И. Гапонова

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

ЦЕЛЬ	Оценить сравнительную эффективность и переносимость применения карведилола и каптоприла у больных с неосложненным гипертоническим кризом (ГК), развившимся на фоне артериальной гипертонии (АГ).
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	Эффективность препаратов оценивали с помощью суточного мониторингирования артериального давления (АД). В группу приема карведилола (группа карведилола) и группу приема каптоприла (группа каптоприла) были включены 20 и 23 больных соотв. Средний возраст больных достигал 58,2±4,1 года, длительность АГ — 9,4±1,1 года. Доза обоих препаратов составляла 25 мг.
РЕЗУЛЬТАТЫ	Степень уменьшения выраженности клинических проявлений ГК и переносимость препаратов в обеих группах были сходными. Через 45 минут после приема исследуемого препарата в группе карведилола и группе каптоприла систолическое артериальное давление (САД) снижалось на 11,1 и 10,9% соотв. ($p=0,039$ и $0,042$ соотв.), а диастолическое артериальное давление (ДАД) — на 14,9 и 17,9% соотв. ($p=0,037$ и $0,018$ соотв.). Через 30 минут после приема исследуемого препарата частота сердечных сокращений (ЧСС) статистически значимо снижалась только в группе карведилола (на 10,9%; $p=0,043$). Максимальное снижение АД в группе карведилола регистрировалось через 180 мин после приема препарата (уровень САД и ДАД на 23,5 и 26,9% соотв.; $p<0,0001$). В группе каптоприла максимальное снижение САД отмечалось через 165 мин после приема исследуемого препарата (на 23,3%; $p<0,0001$), а максимальное снижение ДАД — через 150 мин после приема препарата (на 29,1%; $p<0,0001$). Статистически значимых различий между группами по выраженности снижения АД не отмечалось. Скорость снижения САД и ДАД в группе карведилола была меньше, чем в группе каптоприла. Продолжительность гипотензивного эффекта после приема карведилола была статистически значимо больше, чем каптоприла (372,6±19,3 и 245,1±13,7 мин соотв.; $p<0,0001$).
ВЫВОД	Гипотензивное действие карведилола и каптоприла у больных с неосложненным ГК статистически значимо не различается.
Ключевые слова:	гипертонический криз, карведилол, каптоприл.

АГ — артериальная гипертония
 АД — артериальное давление
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 ГК — гипертонический криз

ДАД — диастолическое артериальное давление
 САД — систолическое артериальное давление
 ЧСС — частота сердечных сокращений

Гипертонический криз (ГК), в соответствии с рекомендациями Седьмого доклада Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертонии (JNC7, 2003) [1], определяют как осложнение артериальной гипертонии (АГ), при которой отмечается существенное повышение артериального давления (АД), сопровождающееся развитием или усилением выраженности клинических симптомов, и требуется быстрое контролируемое снижение АД с целью предупреждения повреждения органов-мишеней. Распространенность ГК среди больных с АГ достигает примерно 1–5% [2]. При поздней диагностике и недостаточно эффективной терапии ГК сопровождается увеличением риска развития осложнений и смерти. Наиболее частые осложнения ГК включают развитие гипертонической энцефалопатии, инсульта, внутримозговых кровоизлияний, а также острую сердечную недостаточность, отек легких, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию и расслоение аорты [3].

Среди больных, требующих неотложной медицинской помощи, около 25% составляют больные с ГК [4]. Среди всех случаев госпитализации в отделения интенсивной терапии такие больные составляют около 3%. В Москве за 5 лет число больных с ГК увеличилось на 9% [5]. Следует отметить, что до настоящего времени отсутствуют определенные рекомендации по лечению больных с неосложненными ГК. В связи с этим актуальным становится изучение эффективности применения лекарственных препаратов, относящихся к разным классам, для купирования ГК.

Известно, что развитие неосложненного ГК у больных с АГ, как правило, не сопровождается выраженными клиническими симптомами и не приводит к клинически значимому острому поражению органов-мишеней. При таком варианте ГК рекомендуется постепенное снижение АД в течение нескольких часов [6]. В связи с этим представляет интерес оценка эффективности применения карведилола, действие которого начинается уже через 30–60 мин после приема и продолжается 6–12 часов.

Препарат обеспечивает одновременную блокаду α_1 - и β -адренорецепторов, что позволяет воздействовать на два патогенетических механизма повышения АД: селективная блокада α_1 -адренорецепторов приводит к вазодилатирующему эффекту, что вызывает снижение общего периферического сосудистого сопротивления, а блокада β -адренорецепторов обуславливает уменьшение выраженности отрицательных последствий активации симпатической нервной системы и подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме того, прием препарата оказывает дополнительное антиоксидантное действие. Сочетанная блокада α_1 - и β -адренорецепторов позволяет уменьшить выраженность или даже избежать развития побочных эффектов, наблюдаемых при применении препаратов только с α_1 - или β -блокирующим действием. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприл выбран в качестве препарата сравнения в связи с тем, что данное лекарственное средство считается стандартным для купирования неосложненных ГК.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить эффективность и переносимость применения карведилола (препарата, который обладает свойствами β - и α -адреноблокатора) и ингибитора АПФ каптоприла при неосложненном ГК у больных с АД с использованием суточного мониторирования АД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 43 больных с неосложненным ГК (23 мужчины и 20 женщин) в возрасте от 39 до 72 лет (средний возраст $58,2 \pm 4,1$ года). Средняя продолжительность АД в среднем достигала $9,4 \pm 1,1$ года. Исходные САД и ДАД в среднем составляли $185,9 \pm 4,9$ и $113,9 \pm 2,7$ мм рт. ст. соотв., а ЧСС — $82,4 \pm 2,7$ уд/мин.

Больные были рандомизированно распределены в группу приема карведилола (группа карведилола) и группу приема каптоприла (группа каптоприла). Оба исследуемых препарата применяли в дозе 25 мг. В анализ динамики АД не включали данные о больных, которым требовалось повторное назначение гипотензивного препарата из-за недостаточной эффективности начальной терапии. Подробно характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Первичное обследование включало оценку жалоб пациента, физикальное исследование и клиническое измерение АД и ЧСС. Для оценки эффективности исследуемых лекарственных средств использовалось суточное мониторирование АД с помощью осциллометрического метода (аппарат *ABPM 02*; *Meditech*, Венгрия). Измерение АД выполняли через каждые 15 мин в течение 12 ч. Анализировали динамику САД, ДАД и ЧСС. Кроме того, рассчитывали скорость снижения АД и продолжительность гипотензивного действия исследуемых препаратов после их однократного приема. Прием препарата считали эффективным при снижении АД в течение 60–120 мин на 15–25% по сравнению с исходным.

Статистический анализ выполняли с помощью статистического пакета программ *SPSS*, версия 10.0. С помощью критерия Колмогорова–Смирнова и анализа кривой Гаусса выполняли проверку для определения отличия распределения непрерывных данных от нормального. Если распределение как непрерывных

данных, так и качественных признаков, отличалось от нормального, статистический анализ выполняли с помощью непараметрических методов с использованием критерия χ^2 , а также Манна–Уитни и Вилкоксона. При нормальном распределении непрерывных данных анализ выполняли с помощью *t* критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Связь между количественными данными оценивали с помощью коэффициента корреляции *r*.

Таблица 1

Характеристики больных, включенных в исследование

Клинические данные	Карведилол (<i>n</i> =20)	Каптоприл (<i>n</i> =23)
Женский пол, число больных	10 (50%)	10 (43,5%)
Возраст, годы	$57,9 \pm 1,9$	$58,1 \pm 2,0$
Длительность АД, годы	$10,9 \pm 1,2$	$8,3 \pm 0,9$
Наличие в анамнезе определенных заболеваний, число больных (в %):		
инфаркт миокарда	50,0	47,8
стенокардия	76,5	11 47,8
сахарный диабет	25,0	21,7
Применяемые антигипертензивные препараты, число больных (в %):		
ингибиторы АПФ	65,0	60,9
диуретики	25	30,4
антагонисты кальция	15	17,4
β -блокаторы	40	47,8
Регулярный прием антигипертензивных препаратов, число больных (в %)	60	56,5

Примечание. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, если не указано другое. АД — артериальная гипертензия; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства больных, включенных в исследование, был длительный анамнез АД (в среднем $9,4 \pm 1,1$ года). Регулярно принимали антигипертензивные препараты 58,1% больных, 30,2% больных принимали такие препараты эпизодически, а 11,6% — не принимали совсем. Следует отметить, что у 23 из 25 больных, регулярно принимавших антигипертензивные препараты, несмотря на применяемую терапию, не был достигнут целевой уровень АД. Таким образом, развитие ГК, скорее всего, было обусловлено недостаточно эффективным лечением АД и нерегулярным приемом антигипертензивных средств. Группы статистически значимо не различались по основным исходным характеристикам больных (см. табл. 1).

У всех больных повышение АД сопровождалось развитием тех или иных симптомов, обусловленных ГК. Так, жалобы на интенсивную головную боль в затылочной области и головокружение, тошноту, рвоту, одышку, сердцебиение и озноб предъявляли 69,8; 34,9; 11,6; 14,0; 23,3 и 18,6% больных соотв. При объективном обследовании гиперемия лица, тахикардия и психоэмоциональное возбуждение отмечено у 18,6; 23,3 и 16,3% больных соотв. Клинические проявления ГК были сходными в обеих группах.

После назначения исследуемых препаратов в обеих группах отмечалось уменьшение выраженности клинических проявлений ГК. Причем выявлена прямая связь между выраженностью обратного развития и степенью снижения АД ($r=0,89$, $p<0,001$). При использовании карведилола по сравнению с каптоприлом отмечалось быстрое уменьшение выраженности таких симптомов, как тахикардия и возбуждение (через $40,3 \pm 3,5$ и $60,6 \pm 7,5$ мин соотв.; $p=0,027$).

В группе каптоприла у 3 больных (13,0%) через 2 ч после приема исследуемого препарата не отмечено снижения АД. В связи с этим такие больные дополнительно принимали карведилол в дозе 12,5 мг; снижение АД было зарегистрировано через 30 мин после дополнительного приема карведилола. Выбор дозы в такой ситуации был обусловлен возможным усилением гипотензивного эффекта при сочетанном применении двух гипотензивных препаратов.

В обеих группах переносимость исследуемых препаратов была хорошей. Ни у одного больного не отмечено развития побочных эффектов. В табл. 2 представлена динамика изменения САД, ДАД и ЧСС в группе карведилола и группе каптоприла. Исходные уровни АД статистически значимо не различались.

Результаты анализа свидетельствовали о том, что снижение САД и ДАД начинается через 30 мин после приема карведилола и каптоприла в отсутствие различий между группами по началу гипотензивного действия. Статистически значимое снижение АД в обеих группах регистрировалось через 45 мин после приема исследуемых препаратов. После приема карведилола САД и ДАД снижались на 11,1 и 14,9% соотв. ($p=0,039$ и $0,037$ соотв.), а после приема каптоприла на 10,9 и 17,9% соотв. ($p=0,042$ и $0,018$). Через 30 мин после приема исследуемого препарата ЧСС статистически значимо снижалась только в группе карведилола (на 10,9%; $p=0,043$), в то время как в группе каптоприла в течение всего периода наблюдения не отмечалось статистически значимого снижения ЧСС.

Максимальное снижение АД было зарегистрировано к третьему часу наблюдения. В группе карведилола

максимальное снижение АД отмечалось через 180 мин после приема исследуемого препарата (на 23,5%; $p<0,0001$), а в группе каптоприла максимальное снижение САД зарегистрировано через 165 мин (на 23,3%; $p<0,0001$). Максимальное снижение ДАД после приема карведилола регистрировалось через 180 мин после приема исследуемого препарата (на 26,9%; $p<0,0001$), а после приема каптоприла через 150 мин (на 29,1%; $p<0,0001$). Не отмечено статистически значимых различий между группами и по выраженности снижения АД (как в абсолютных значениях, так и в процентах).

Результаты анализа скорости снижения САД и ДАД свидетельствовали о более высокой скорости снижения в группе каптоприла по сравнению с группой карведилола, но различия между группами по этим показателям не достигали уровня статистической значимости. Скорость снижения САД и ДАД после приема карведилола составляла $14,8\pm 2,5$ и $10,2\pm 2,0$ мм/ч соотв., а после приема каптоприла — $15,7\pm 3,1$ мм/ч и $13,5\pm 2,3$ мм/ч соотв.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об одинаковом гипотензивном эффекте применения карведилола и каптоприла при лечении больных с неосложненным ГК.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время предъявляют следующие требования к оптимальному препарату для купирования неосложненного ГК: 1) эффективный гипотензивный эффект с постепенным снижением АД на 15–25% в течение 1–2 ч; 2) безопасность, отсутствие тяжелых побочных эффектов; 3) возможность самостоятель-

Таблица 2

Изменения гемодинамических уровней систолического и диастолического артериального давления, а также частоты сердечных сокращений на фоне применения карведилола и каптоприла

Время, мин	Группа карведилола (n=20)			Группа каптоприла (n=20)		
	САД	ДАД	ЧСС	САД	ДАД	ЧСС
Исходно	188,7±7,9	114,2±5,3	84,5±3,2	185,2±7,8	116,0±6,3	82,0±4,1
15	186,1±6,1	113,2±5,6	84,0±5,2	185,2±7,1	114,3±5,3	84,0±5,0
30	174,9±7,9	97,5±6,2*	75,3±3,0*	178,2±8,5	100,6±5,8	82,1±5,6
45	167,7±5,8*	97,1±5,6*	75,1±2,2*	165,0±5,7*	95,2±5,6*	83,4±4,0
60	159,1±9,3*	95,9±6,6*	72,0±4,1*	162,0±7,4*	94,5±5,3*	82,0±3,5
75	156,4±6,3*	93,5±5,1*	72,3±3,3*	150,4±5,6*	92,3±4,2*	80,6±4,0
90	156,7±6,0*	94,4±4,0*	73,1±2,2*	154,4±5,8*	90,4±5,1*	80,1±2,3**
105	154,1±7,2*	91,7±4,2*	72,0±1,9*	155,7±6,0	88,2±4,7*	79,2±2,0**
120	150,6±5,7*	88,1±3,1*	72,3±2,2*	149,7±5,0*	86,7±4,6*	79,4±2,7**
135	148,3±3,5*	86,5±3,0*	71,9±2,7*	146,0±4,4*	87,1±4,3*	80,0±2,5**
150	149,2±4,8*	85,0±2,8*	72,3±2,3*	148,3±4,6*	82,2±3,8*	78,9±2,1**
165	147,7±5,0*	85,4±2,6*	70,6±2,6*	142,1±4,2*	84,1±4,1*	76,6±2,3
180	144,4±4,1*	83,5±3,5*	72,7±2,0*	145,7±5,2*	85,0±3,9*	78,1±3,0
195	146,6±3,3*	84,7±2,8*	71,8±2,7*	145,3±4,6*	84,8±4,2*	78,0±2,9
210	145,1±3,2*	85,1±2,2*	72,9±3,0*	153,2±5,8*	87,6±5,8*	79,0±3,1
225	145,6±3,2*	84,0±2,1*	72,6±2,5*	158,7±4,1***	87,2±4,6*	79,4±3,4
240	144,7±4,1*	85,0±3,6*	70,3±3,0*	164,1±5,3***	92,0±5,3*	80,2±3,3**
255	145,4±5,7*	83,8±2,8*	73,2±2,6*	167,7±4,9**	95,2±5,4	79,3±4,0
270	143,1±6,9*	80,6±4,3*	74,0±3,7*	165,8±6,2**	98,7±6,6**	80,0±2,5
285	145,2±4,7*	83,3±2,5*	72,2±2,9*	172,9±6,7**	97,3±5,2**	80,6±2,0
300	145,2±5,1*	84,1±3,6*	71,3±2,4*	170,0±7,8**	100,2±6,2**	81,2±4,2**
315	143,3±4,5*	83,1±3,2*	73,0±3,1*	172,2±6,9**	99,0±7,1**	79,3±5,1
330	145,6±6,0*	85,2±4,3*	73,5±3,5*	174,4±7,7**	101,8±6,8**	80,2±4,6
345	147,4±5,6*	85,2±5,5*	78,9±3,8	170,2±6,9**	103,6±5,3**	78,8±5,7
360	155,3±7,8*	98,8±6,6	77,7±4,3	172,2±7,5	102,3±6,5	80,2±4,9
390	167,3±9,3	99,4±5,7	78,6±5,3	178,2±7,1	105,1±8,6	82,6±6,4
420	169,0±8,7	101,9±6,7	78,2±4,9	176,3±9,7	104,6±8,0	80,2±5,4

Примечание. В анализ включены данные о больных, у которых не потребовался повторный прием исследуемого препарата, поэтому число больных, данные о которых были включены в анализ в группе каптоприла, уменьшилось с 23 до 20. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; ** – $p < 0,05$ между группами.

ного приема, при котором не требуется наблюдение медицинского персонала; 4) удобство применения и простота дозирования; 5) доступность.

Применение карведилола у пациентов с АГ считается обоснованным, поскольку наряду с гипотензивным действием оно сопровождается уменьшением ЧСС. Повышение симпатического тонуса и снижение парасимпатического регистрируются примерно у 30% пациентов с АГ и обычно имеется у больных с метаболическим синдромом, гиперлипидемией, гиперинсулинемией и высоким риском развития ишемической болезни сердца [7]. Для таких больных применение карведилола может считаться патогенетически обоснованной терапией. Наибольшие основания для использования карведилола с целью купирования ГК имеются у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца.

Механизмы гипотензивного действия β -адреноблокаторов не одинаковы и зависят как от фармакокинетических характеристик препарата, так и от его дополнительных свойств. Так, прочность связи лекарственного средства с рецептором определяет концентрацию медиатора норадреналина, которая требуется для преодоления конкурентной связи на уровне рецептора. Более прочная связь с рецептором при использовании карведилола обуславливает возможность применения менее высоких доз по сравнению с такими препаратами, как атенолол, метопролол и пропранолол. Кроме того, для длительного лечения АГ предпочтение отдают применению β -блокаторов с вазодилатирующими свойствами, поскольку исполь-

зование таких препаратов может положительно влиять на центральное давление в аорте. За счет блокады α_1 -адренорецептора применение карведилола сопровождается улучшением липидного состава крови и уменьшением инсулинорезистентности.

В международных рекомендациях для лечения ГК считается обоснованным применение лабеталола (препарата с α_1 - и β -блокирующим эффектом) и каптоприла. Однако в нашей стране лабеталол не зарегистрирован.

Таким образом, возможность использования карведилола при лечении ГК в такой ситуации представляется особенно обоснованной [6]. В ходе выполнения представленного исследования эффективность применения карведилола была не меньше, чем каптоприла — стандартного препарата для купирования неосложненных ГК. Использование обоих препаратов приводило к сходному гипотензивному действию и не отличалось по переносимости, которая в обеих группах была хорошей. Причем одинаково эффективно снижались уровни как САД, так и ДАД. Прием карведилола сопровождался постепенным снижением АД, что считается обязательным условием безопасности применения гипотензивного средства для купирования неосложненного ГК.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости использования карведилола при неосложненных ГК. Для подтверждения представленных результатов целесообразно выполнение более крупных рандомизированных клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication No. 03-5233. May 2003.
2. Lesson L.L. How to Mechanistically Diagnose and Correctly Treat a Hypertensive Crisis. *Am J. Hypertens* 2001; 14: 837—854.
3. Zampaglione B., Pascale P., Marchisio M., Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996; 27: 144—147.

4. Kitiyakara C., Guzman N. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 133—142.
5. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Гипертонические кризы: существуют ли реальные противоречия в классификации и лечении? *Сердце* 2003; 2: 116—127.
6. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы: диагностика и лечение. Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. *Media Medica* 2005: 677—689.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В. Выбираем β -адреноблокатор для пациента с артериальной гипертонией. Исследование КОРИФЕЙ. *Consilium medicum* 2005; Приложение №2: 48—52.

Поступила 03.10.2011

Контактная информация:

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н. профессор,
руководитель отдела заболевания миокарда
и сердечной недостаточности РКНПК, заведующий
кафедрой скорой медицинской помощи МГМСУ
e-mail: stereschenko@yandex.ru