

Влияние карведилола на выраженность гипертензивной реакции, возникающей в условиях стресс-тестирования у больных артериальной гипертензией

Е.А. Праскурничий, О.П. Шевченко, С.В. Макарова

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Carvedilol and stress test hypertensive reaction in patients with arterial hypertension

E.A. Praskurnichy, O.P. Shevchenko, S.V. Makarova

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Цель исследования. Изучить антигипертензивную активность карведилола — $\beta_{1,2}$ - и α -адреноблокатора у пациентов со стабильной артериальной гипертензией (АГ) I-II степеней с оценкой влияния препарата на гипертензивную реакцию, возникающую в условиях стресс-тестирования.

Материалы и методы. В исследование включены 28 больных АГ, которым на этапе включения и спустя 12 недель терапии карведилолом проводились клиническое измерение артериального давления (АД), суточное мониторирование АД (СМАД), проба с дозированной физической нагрузкой (ФН) на велоэргометре в положении лежа, изометрическая проба и психоментальный тест. В течение первых 4 недель исследования карведилол назначался в дозе 50 мг/сутки при двукратном приеме, в последующем всем пациентам доза препарата была увеличена до 75 мг/сутки.

Результаты. Терапия карведилолом в дозе 75 мг/сутки в течение 8 недель сопровождается выраженным антигипертензивным эффектом, который регистрируется при казуальных измерениях и СМАД, а также в условиях стресс-тестирования на фоне проб с динамической, изометрической ФН и психоментального теста.

Заключение. Карведилол в суточной дозе 75 мг вызывает снижение выраженности гипертензивной реакции у лиц с АГ, регистрируемой при динамической и изометрической нагрузках и психоэмоциональном напряжении.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, стресс-тестирование, гипертензивная реакция, карведилол.

Aim. To investigate antihypertensive activity of carvedilol, beta-1,2 and alpha-adrenoblocker, in patients with stable Stage I-II arterial hypertension (AH); to assess carvedilol influence on hypertensive reaction during stress tests.

Material and methods. The study included 28 patients with AH. The examination at baseline and after 12 weeks of carvedilol treatment included: office blood pressure (BP) measurement, 24-hour BP monitoring, exercise stress test (bicycle test in horizontal position of the patient), isometric stress test, and psychomental test. During the first 4 weeks, carvedilol was administered in the daily dose of 50 mg, b.i.d., then all patients received 75 mg/d of the drug.

Results. Eight-week treatment with carvedilol (75 mg/d) demonstrated significant antihypertensive effect, registered at office BP measurements, as well as during 24-hour BP monitoring, and dynamic, isometric exercise, or psychomental stress tests.

Conclusion. In AH patients, carvedilol in the daily dose of 75 mg attenuated hypertensive reaction during dynamic, isometric exercise or psychoemotional stress tests.

Key words: Arterial hypertension, stress tests, hypertensive reaction, carvedilol.

Введение

Совершенствование терапии гипертонической болезни (ГБ), учитывающей патогенетические особенности заболевания, является одним из приоритетных направлений современной кардиологии. Значение активации симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) в патогенезе артериальных гипертензий (АГ) в настоящее время общепризнанно, и данный процесс может служить одной из мишеней для проводимой терапии.

Повышение артериального давления (АД) является одним из характерных проявлений гиперсимпатотонии, что особенно выражено и, следовательно, наиболее доступно для изучения в условиях стресс-тестирования. В некоторых работах продемонстрировано клинико-прогностическое значение результатов, полученных в ходе проведения нагрузочных проб [1].

В свете изложенного значение β -адреноблокаторов как средств патогенетически обоснованной терапии АГ определяется не только их высокой антигипертензивной эффективностью, но и целым рядом клинических особенностей. Терапия β -адреноблокаторами сопровождается подавлением гипертензивной реакции и уменьшением степени прироста АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), возникающей в условиях психоэмоционального и физического стрессов [2]. Это во многом связано с подавлением гиперактивации симпатического отдела ВНС. Это свойство β -адреноблокаторов исследовано при велоэргометрической (ВЭМ) и психоэмоциональной пробах [3-5].

Карведилол представляет собой современный препарат, сочетающий неселективное β -блокирующее и α_1 -блокирующее действие на адренорецепторы. Дополнительный вазодилатирующий эффект карведилола обусловлен сопутствующей блокадой α_1 -адренорецепторов, с одной стороны, и влиянием на эндотелиальную дисфункцию потенцированием высвобождения вазодилатирующих веществ — простагландинов, оксида азота, предсердного натрийуретического фактора и др., с другой [2,6-8].

В настоящее время показанием для назначения карведилола, наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ишемической болезнью сердца (ИБС), служит АГ, поскольку препарат обладает выраженным антигипертензивным действием при отсутствии серьезных побочных эффектов и дополнитель-

ными свойствами, оптимизирующими гемодинамические характеристики и метаболические показатели [9-11].

Цель исследования — изучить антигипертензивную активность карведилола (Акридиол, ОАО «АКРИХИН», Россия) у пациентов со стабильной АГ I-II степеней, оценить влияние препарата на гипертензивную реакцию, возникающую в условиях стресс-тестирования.

Материалы и методы

Характеристика пациентов. На этапе включения обследованы 148 пациентов, имеющих указания на повышение АД. Из исследования исключались пациенты с клиническими проявлениями ИБС, ХСН, хронической почечной недостаточности (ХПН), сахарного диабета (СД), бронхиальной астмы (БА), имеющие острое и проходящее нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в анамнезе. Пациенты, не получающие антигипертензивной терапии и имеющие уровень систолического АД (САД) 140-190 мм рт.ст. и/или уровень диастолического АД (ДАД) 90-120 мм рт.ст., отбирались для дальнейшего обследования. При наличии антигипертензивной терапии, последняя отменялась не менее чем на 14 дней, после чего контролировалось АД.

На момент обследования АГ была диагностирована у 102 пациентов, в возрасте 20-60 лет (средний возраст — 49 ± 15), с длительностью заболевания в среднем $3,4 \pm 2,6$ лет. Уровень АД, измеренный методом Короткова (АДкл.), составил 136 ± 17 мм рт.ст. (110-190 мм рт.ст.) для САД кл. и 85 ± 16 мм рт.ст. (70-112 мм рт.ст.) для ДАД кл..

Всем лицам, включенным в исследование, выполнялись суточное мониторирование (СМ) АД и психоментальный тест.

Для расчета нормальных показателей психоментального теста была обследована группа здоровых лиц из 30 человек, 17 мужчин и 13 женщин, без АГ, в возрасте 40-62 лет, средний возраст 52 ± 7 . Пациенты не имели клинических проявлений ИБС, ХСН, ХПН, СД, БА. При казуальных измерениях АД у лиц контрольной группы САДкл. составило 105-132 мм рт.ст. (в среднем 118 ± 10 мм рт.ст.), ДАДкл. 64-85 мм рт.ст. (в среднем 76 ± 7 мм рт.ст.).

Среднесуточные показатели САД ≥ 130 мм рт.ст. и/или среднесуточное ДАД ≥ 80 мм рт.ст. по данным СМАД в сочетании с повышением САД на фоне психоментального теста на ≥ 15 мм рт.ст. служили критериями отбора пациентов для дальнейшего исследования.

После анализа результатов СМАД 28 человек с повышенным среднесуточным САД ≥ 130 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 80 мм рт.ст. были включены в исследование [12,13]. Среди обследуемых 19 мужчин и 9 женщин, средний возраст — 50 ± 5 лет, с длительностью АГ — $5,2 \pm 1,5$ года; из них курящих 18% ($n=5$). САД кл. у этих лиц — в среднем 150 ± 11 мм рт.ст., ДАД кл. — 105 ± 5 мм рт.ст.; среднесуточное САД — в среднем 135 ± 12 мм рт.ст., среднесуточное ДАД — 89 ± 7 мм рт.ст. Данные основной и контрольной групп были сравнимы по возрасту, полу, привычке к табакокурению.

Методы исследования. Пациентам, включенным в исследование, измерялось АД, выполнялись СМАД, нагрузочная проба с дозированной физической нагрузкой (ФН) на ВЭМ в положении лежа и психоментальный тест до назначения антигипертензивной терапии. На первые

4 недели назначался карведилол в дозе 50 мг/сутки при двукратном приеме, после чего измерялось АД кл. и ЧСС. Затем всем пациентам дозу карведилола увеличивали до 75 мг/сутки, и через 8 недель на фоне терапии карведилолом проводилось повторное обследование, аналогичное выполненному на этапе включения.

АД кл. определяли как среднее трех измерений АД ртутным сфигмоманометром по методу Короткова в положении сидя после 5-минутного отдыха спустя 2-3 часа после приема препарата.

СМАД выполняли с помощью прибора CardioTens-01 (Mediteck, Венгрия) исходно через 14 дней после отмены антигипертензивной терапии и на фоне терапии карведилолом через 3-4 часа после приема очередной дозы. В период с 10 до 22 часов АД регистрировалось каждые 15 минут, с 22 до 5 часов — каждые 30 минут, с 5 до 10 часов — каждые 10 минут. Уровни среднесуточного АД ≥ 130 мм рт.ст. для САД, и ≥ 80 мм рт.ст. для ДАД оценивались как повышенные [2-10].

ВЭМ осуществлялась с целью определения характера изменений АД в условиях динамической ФН. ВЭМ проводилась после СМАД в день снятия монитора, при отсутствии противопоказаний к нагрузочной пробе [11], в утренние часы, после легкого завтрака, в положении лежа с использованием метода ступенчато-возрастающей ФН. Исследование выполняли исходно через 14 дней после отмены антигипертензивной терапии и на фоне терапии карведилолом, через 3-4 часа после приема очередной дозы препарата. Пробу начинали с нагрузки 25 Вт, мощность нагрузки повышали на 25 Вт с интервалом в 3 минуты. АД регистрировалось до ФН и с интервалом в одну минуту во время ФН. Мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях осуществлялось в течение всей пробы, регистрация — на 3 минуте каждой ступени ФН [6,11,14]. Оценивалось АД на фоне нагрузки 100 Вт и изменение его по сравнению с исходными значениями.

Изометрическая проба. С помощью динамометра определяли максимальную силу в правой руке пациента. Затем в течение 3 минут пациент сжимал динамометр с силой, составляющей 30% от максимальной. АД и ЧСС регистрировались непосредственно перед пробой и в конце 3 минуты сжатия динамометра. Изучаемые параметры: максимальные значения САД, ДАД, ЧСС, измеренные в конце 3 минуты пробы, прирост САД, ДАД, ЧСС — разница максимальных и исходных значений этих показателей.

Психоментальный тест. Психоментальный тест был основан на моделировании отрицательных эмоций при публичном чтении незнакомого текста. Его проводили через 14 дней после отмены всех антигипертензивных препаратов и на фоне терапии, через 3-4 часа после приема очередной дозы препарата. В исследовании использовали метод, предложенный Georgiades A., et al. 2001 [15]. В помещении при температуре $+20$ С, в положении сидя, пациента просили прочитать вслух незнакомый текст в течение 3 минут и ответить на 2 вопроса по содержанию прочитанного текста. АД измеряли исходно и дважды в течение одной минуты после прочтения и ответов на вопросы. Оценивали максимальное АД на фоне пробы и изменение величины АД по сравнению с исходными значениями.

В рамках указанных проб наряду с САД, ДАД, ЧСС анализировали параметр «двойного произведения» или индекс Робинсона (ИР). Его рассчитывали по формуле $\text{САД} \cdot \text{ЧСС} / 100$. Этот показатель, объединяя уровень АД и

ЧСС, наиболее четко отражает величину гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему у больных АГ. По мнению отдельных авторов динамика ИР связана с нейрогуморальным статусом, эндотелиальной дисфункцией, потребностью миокарда в кислороде, тромбообразованием у больных АГ и ИБС и отражает эффективность и безопасность кардиоваскулярной терапии [16].

Статистический анализ. При статистическом анализе использовали программы Biostat с применением рекомендованных критериев. Парный критерий Стьюдента (парный t-критерий) для связанных выборок использовался для оценки динамики параметров на фоне одного вида лекарственного воздействия. Дисперсионный анализ (ANOVA) использовался для оценки эффективности лечения при двух видах терапии и для выявления различий в основной и контрольной группах. ANOVA — более глобальный вариант исследования различий, при котором возможно сравнение большого числа групп и большого числа признаков [17]. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где не указана другая форма представления данных.

Результаты

Результаты, полученные в условиях психоментального теста у здоровых лиц. У здоровых лиц контрольной группы на фоне психоментального теста максимальное САД (САД макс) составило 133 ± 16 , максимальное ДАД (ДАД макс) — 83 ± 11 мм рт.ст., изменение САД по сравнению с исходным — $12,8 \pm 4,4$ мм рт.ст. Разброс значений САД макс на фоне психоментальной пробы составил $130,1-135,9$ мм рт.ст.; разброс значений ДАД макс — $79-87$ мм рт.ст.

На основании полученных данных верхний предел изменения САД на фоне психоментального теста у здоровых лиц составил $14,4$ мм рт.ст. В дальнейшем в исследовании величина изменения САД ≥ 15 мм рт.ст. принималась как критерий гипертензивной реакции АД на фоне психоментального теста.

Исходные данные и динамика показателей АД кл. на фоне терапии карведилолом. Исходно значения САД кл. колебались от 138 до 170 мм рт.ст. (в среднем 150 ± 11); ДАД кл. — от 100 до 110 мм рт.ст. (в среднем 105 ± 5); ЧСС кл. — от 60 до 84 ударов в минуту (в среднем 70 ± 9). По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) масса миокарда (ММ) пациентов колебалась от 161 до 241 г (в среднем 206 ± 29), индекс ММ (ИММ) — от 82 до 107 г/м² (в среднем 94 ± 10 г/м²).

На фоне терапии карведилолом имел место выраженный антигипертензивный эффект по данным казуальных значений АД (таблица 1). Через 4 недели терапии карведилолом (50 мг/сутки) снижение САД и ДАД кл. составило 16 ± 13 и 17 ± 4 мм рт.ст. соответственно; уровень

Таблица 1

Динамика показателей АД кл. и ЧСС на фоне терапии карведилолом
в дозе 50 и 75 мг/сутки через 4 и 8 недель терапии (ANOVA)

Показатель	Исходно (1)	Карведилол 50 мг/сут. (2)	Δ 1-2	Карведилол 75 мг/сут. (3)	Δ 1-3	F	p*
САД кл., мм рт.ст.	150±11	133±5	16±13	129±11	20±6	16	0,0001
ДАД кл., мм рт.ст.	105±5	68±6	17±4	63±10	22±7	28	0,0001
ЧСС кл., ударов в минуту	70±9	63±7	7±8	60±7	10±6	6	0,008
ИР, ус. ед.	104±14	84±10	21±12	78±14	27±10	14	0,0001

Примечание: * — по сравнению с исходными данными, Δ — степень изменения показателя.

АД <140/90 мм рт.ст. был достигнут у 5 больных (18%), через 8 недель терапии карведилолом 75 мг/сутки — снижение для САД кл. и ДАД кл. составило 20±6 и 22±7 мм рт.ст. соответственно по сравнению с исходными показателями; уровень АД <140/90 мм рт.ст. регистрировался уже у 19 человек (68%). Отмечалось умеренное дозозависимое снижение ЧСС на фоне терапии карведилолом 50 и 75 мг/сутки на 7±8 и 10±6 ударов в минуту соответственно.

Динамика средних значений АД по данным СМАД на фоне терапии карведилолом. Согласно результатам СМАД средние значения АД исходно составили: среднесуточное САД — 121-

150 мм рт.ст. (в среднем 135±12), среднесуточное ДАД — 81-102 мм рт.ст. (в среднем 89±7), среднесуточная ЧСС — 64-82 ударов в минуту (в среднем 76±6).

По данным СМАД через 8 недель терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки произошло снижение среднесуточных показателей АД (таблица 2). Снижение показателей относительно исходного уровня представлено на рисунке 1.

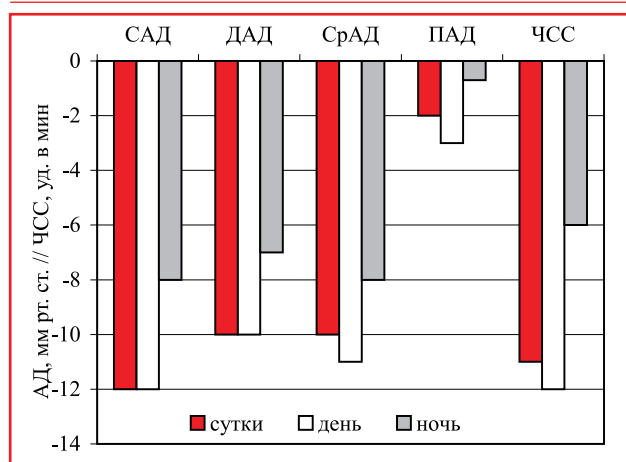
Падение среднесуточных САД, ДАД, СрАД и ЧСС произошло за счет снижения показателей в активное время суток в большей степени по сравнению с ночным периодом. Среднесуточное САД снизилось на 12±7 мм рт.ст. за счет

Таблица 2

Динамика средних значений АД по данным СМАД на фоне терапии карведилолом
в дозе 75 мг/сутки через 8 недель (парный t-критерий)

Показатель	Исходно	Карведилол 75 мг/сутки	t	p*
САД, мм рт.ст.,				
среднесуточное	135±12	123±10	6	0,0001
среднедневное	141±14	129±12	6	0,0001
средноночное	121±12	113±8	3	0,019
ДАД, мм рт.ст.				
среднесуточное	89±7	80±8	6	0,0001
среднедневное	95±10	85±10	5	0,0001
средноночное	77±4	70±6	3	0,006
СрАД, мм рт.ст.				
среднесуточное	104±9	94±9	6	0,0001
среднедневное	110±11	100±11	6	0,0001
средноночное	92±6	84±7	3	0,013
ПАД, мм рт.ст.				
среднесуточное	45±7	44±5	2	0,059
среднедневное	46±7	43±5	4	0,004
средноночное	44±8	44±5	0,6	0,56
ЧСС, ударов в минуту				
среднесуточное	76±6	65±5	8	0,0001
среднедневное	83±7	71±7	6	0,0001
средноночное	61±6	55±5	4	0,003

Примечание: * — по сравнению с исходными данными, СрАД — среднее АД, ПАД — пульсовое АД.



Примечание: СрАД – среднее АД, ПАД – пульсовое АД.

Рис. 1 Снижение средних значений АД по данным СМАД на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель терапии по отношению к исходным.

уменьшения, главным образом, среднесуточного АД – 14 ± 7 мм рт.ст., при меньшем снижении средненочного – 8 ± 10 мм рт.ст. Среднесуточное ДАД уменьшилось на 10 ± 5 мм рт.ст. за счет снижения среднесуточного ДАД – 10 ± 6 мм рт.ст. при снижении средненочного ДАД на 7 ± 8 мм рт.ст. Среднесуточное СрАД, отражающее давление в микроциркуляторной системе, также понизилось на 10 ± 6 мм рт.ст. за счет уменьшения среднесуточного значения – 11 ± 7 мм рт.ст. при ночном снижении 8 ± 9 мм рт.ст. Среднесуточная ЧСС сократилась на 11 ± 4 ударов в минуту также за счет падения среднесуточной ЧСС на 12 ± 6 ударов в минуту при снижении средненочной ЧСС на 6 ± 6 ударов в минуту.

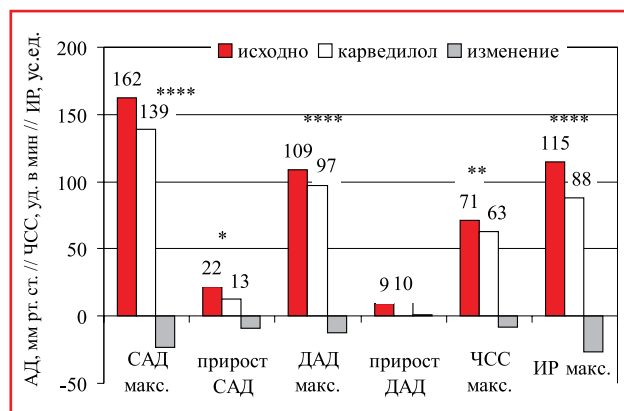
Динамика АД в условиях психоментального теста на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель терапии. Изначально на фоне психоментального теста САД макс. составило 162 ± 14 мм рт.ст., прирост САД во время пробы регистрировался у всех пациентов >15 мм рт.ст., согласно критериям отбора пациентов, и составил в среднем 22 ± 7 мм рт.ст. Исходно ДАД макс. регистрировалось 109 ± 7 мм рт.ст., прирост ДАД – 9 ± 4 мм рт.ст., ЧСС макс. – 71 ± 10 ударов в минуту, прирост ЧСС – $7 \pm 2,5$ ударов в минуту, ИР макс. – 115 ± 14 ус.ед., прирост ИР – 22 ± 10 ус.ед. (рисунок 2).

На рисунке 2 представлена динамика АД, на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель. САД макс. снизилось со 162 ± 14 до 139 ± 16 мм рт.ст., Δ САД макс. – 23 ± 10 мм рт.ст. ($p < 0,0001$), прирост САД уменьшился

с 22 ± 7 до 13 ± 5 мм рт.ст., уменьшение прироста САД составило 9 ± 4 мм рт.ст. ($p < 0,05$). ДАД макс. снизилось со 109 ± 7 до 97 ± 10 мм рт.ст., Δ ДАД макс. – 12 ± 5 мм рт.ст. ($p < 0,0001$), прирост ДАД изменился с 10 ± 4 до 9 ± 4 мм рт.ст.; ЧСС макс. уменьшилась с 71 ± 10 до 63 ± 10 ударов в минуту, Δ ЧСС макс. 8 ± 3 ударов в минуту ($p < 0,01$), прирост ЧСС уменьшился с $7 \pm 2,5$ до $5 \pm 2,1$ ударов в минуту; ИР макс. снизился с 115 ± 14 до 88 ± 19 ус.ед., Δ ИР макс. – 27 ± 10 ус.ед. ($p < 0,0001$), прирост ИР уменьшился с 22 ± 10 до 13 ± 5 ус.ед. ($p < 0,01$).

Если исходно гипертензивная реакция по результатам психоментального теста наблюдалась у всех 28 пациентов (100%), то на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель гипертензивная реакция была обнаружена только у 7 (25%), тогда как у остальных 21 пациента (75%) реакция АД нормализовалась.

Динамика АД в условиях ВЭМ пробы на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель терапии. Исходные данные САД, ДАД, ЧСС, ИР в покое и во время ВЭМ пробы при мощности нагрузки 25-100 Вт представлены в таблице 3. Были обнаружены статистически достоверные различия значений в покое, при нагрузках 25, 50, 75 и 100 Вт (ANOVA): для САД – $F=27$, $p=0,0001$, для ДАД – $F=11$, $p=0,0001$, ЧСС – $F=32$, $p=0,0001$, ИР – $F=49$, $p=0,0001$. При анализе типа реакции АД на ФН на фоне ВЭМ исходно гипертензивная реакция наблюдалась у 19 из 28 человек (68%).



Примечание: прирост САД, прирост ДАД – изменение САД и ДАД по сравнению со значениями в покое, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, **** – $p < 0,0001$ по сравнению с исходными данными.

Рис. 2 Динамика САД, ДАД, ЧСС и ИР макс. в условиях психоментального теста на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель терапии (парный t-критерий).

Таблица 3

Динамика САД макс. в условиях ВЭМ в покое и при нагрузке 25, 50, 75, 100 Вт на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель терапии (парный t-критерий)

Показатель	Исходно 1	Карведилол 75 мг/сутки 2	$\Delta 1-2$	p*
САД, мм рт.ст.,				
Покой	148±9	137±10	12±4	<0,0001
25 Вт	158±12	150±19	8±4	н.д.
50 Вт	165±10	160±14	5±3	н.д.
75 Вт	188±15	165±18	23±10	<0,05
100 Вт	202±23	177±23	25±11	<0,05
ДАД, мм рт.ст.				
Покой	93±7	90±9	3±2	н.д.
25 Вт	99±8	96±11	3±2	н.д.
50 Вт	103±7	93±10	9±4	н.д.
75 Вт	107±10	98±14	8±3	н.д.
100 Вт	112±5	103±14	9±4	н.д.
ЧСС, ударов в минуту				
Покой	72±11	56±5	16±7	<0,0001
25 Вт	90±10	74±10	17±3	<0,0001
50 Вт	99±10	81±11	17±5	<0,0001
75 Вт	108±10	91±11	17±4	<0,0001
100 Вт	117±12	101±14	16±6	<0,0001

Примечание: * — по сравнению с исходными данными, Δ — степень изменения показателя

На фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель снизилось САД в покое, при нагрузке мощностью 25, 50, 75 и 100 Вт. Были отмечены статистически достоверные различия между средними значениями САД в покое, при нагрузках 25, 50, 75 и 100 Вт (ANOVA): $F=9$, $p=0,0001$. Снижение САД при динамической ФН на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель в наибольшей степени имело место в условиях субмаксимальной мощности 75 и 100 Вт, на 23 и 25 мм рт.ст. соответственно.

На фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель ДАД понизилось в покое, при нагрузке мощностью 25, 50, 75 и 100 Вт. При этом ЧСС на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель уменьшилась в покое и в условиях нагрузки мощностью 25-100 Вт. Были обнаружены статистически достоверные различия между средними значениями в покое, при нагрузках 25, 50, 75, и 100 Вт (ANOVA) для ЧСС — $F=31$, $p=0,0001$. При терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель в покое и на фоне динамической малой, средней и субмаксимальной ФН выявлено одинаковое урежение ЧСС на 16, 17, 17 и 17 ударов в минуту соответственно.

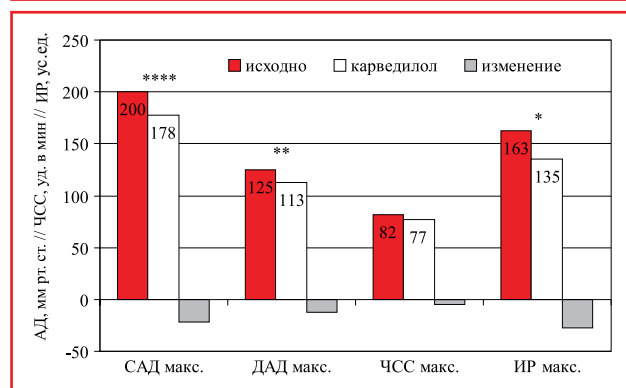
При анализе типа гипертензивной реакции во время ВЭМ на фоне терапии карведилолом в

дозе 75 мг/сутки через 8 недель гипертензивная реакция наблюдалась у 9 из 28 человек (32%), т.е. у 10 человек регистрировался нормотензивный тип реакции АД.

Таким образом, на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель выявлено значительное, статистически значимое снижение САД и ЧСС, при этом в условиях ФН субмаксимальной мощности 75 и 100 Вт это снижение было максимальным по сравнению со снижением в покое и при нагрузках малой и средней интенсивности.

Динамика АД в условиях изометрической пробы на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель терапии. Исходно САД макс. на фоне изометрической пробы составляло 200 ± 23 мм рт.ст., прирост САД — 62 ± 15 мм рт.ст., ДАД макс. — 125 ± 8 мм рт.ст., прирост ДАД — 38 ± 10 мм рт.ст., ЧСС макс. — 82 ± 18 ударов в минуту, прирост ЧСС — 19 ± 6 ударов в минуту, ИР макс. — 163 ± 35 ус.ед., прирост ИР — 76 ± 25 ус.ед. (рисунки 3, 4).

На фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель САД макс. снизилось с 200 ± 23 до 178 ± 19 мм рт.ст., Δ САД макс. — 22 ± 8 мм рт.ст. ($p<0,0001$), прирост САД увеличился с 62 ± 15 до 72 ± 33 мм рт.ст.; ДАД макс. уменьшилось со 125 ± 8 до 113 ± 13 мм рт.ст.,



Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; **** — $p < 0,0001$ по сравнению с исходными данными.

Рис. 3 Динамика САД, ДАД, ЧСС и ИР макс. в условиях изометрической пробы на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель терапии (парный t-критерий).

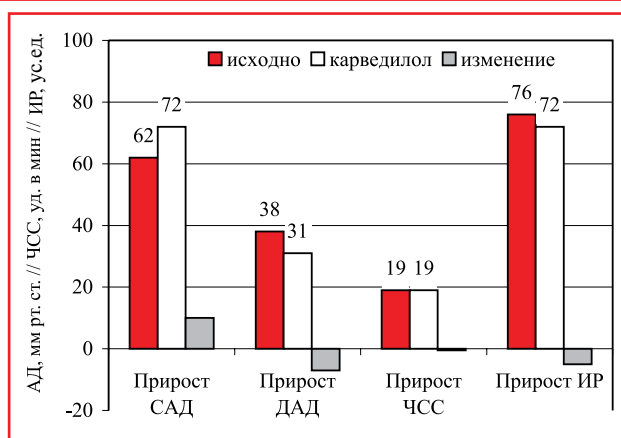
ΔДАД макс. — 12 ± 5 мм рт.ст. ($p < 0,01$), прирост ДАД уменьшился с 38 ± 10 до 31 ± 9 мм рт.ст.; ЧСС макс. уменьшилась с 82 ± 18 до 77 ± 13 ударов в минуту, ΔЧСС макс. — 5 ± 2 ударов в минуту, прирост ЧСС не изменился — с 19 ± 6 до 19 ± 7 ударов в минуту; ИР макс. уменьшился с 163 ± 35 до 135 ± 13 ус.ед., ΔИР макс. — 27 ± 10 ус.ед. ($p < 0,05$), прирост ИР уменьшился с 76 ± 25 до 72 ± 28 ус.ед.

Таким образом, на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель констатируется снижение максимальных САД, ДАД и ИР, что указывает на выраженный антигипертензивный эффект карведилола в условиях статической ФН.

При этом динамика САД на фоне изометрической ФН соответствовала по значениям динамике САД в условиях динамической ФН мощностью 100 Вт: при изометрической нагрузке исходно и на фоне терапии 200 ± 23 и 178 ± 19 мм рт.ст. соответственно; при динамической нагрузке исходно и на фоне терапии 202 ± 23 и 177 ± 23 мм рт.ст. соответственно; $F = 0,05$, $p = 0,8$ для исходных данных и $F = 0,01$, $p = 0,9$ для данных на терапии (ANOVA).

Обсуждение

Активация нейрогуморальных систем, в т.ч. симпатoadреналовой, играет ключевую роль в патогенезе состояний сердечно-сосудистого континуума, в частности АГ, эффективная профилактика которых имеет важное медико-социальное значение. Решению этой задачи призвана способствовать анти-



Примечание: прирост САД, ДАД, ЧСС, ИР — изменения САД, ДАД, ЧСС, ИР по сравнению со значениями в покое

Рис. 4 Прирост САД, ДАД, ЧСС и ИР в условиях изометрической пробы на фоне терапии карведилолом в дозе 75 мг/сутки через 8 недель терапии (парный t-критерий).

гипертензивная терапия с использованием β-адреноблокаторов. В целом ряде крупномасштабных, рандомизированных, клинических исследований продемонстрировано, что применение данного класса препаратов в качестве антигипертензивных сопровождается значительным снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений и кардиоваскулярной летальности у пациентов разных возрастных групп.

Клиническую эффективность β-адреноблокаторов при АГ связывают с их известной способностью блокировать активацию симпатической и других нейрогуморальных систем, которая достигает максимальной степени в условиях психологического и физического стрессов. Следовательно, оценка антигипертензивного эффекта фармакологических средств, используемых в терапии АГ, не только в условиях покоя (казуальные измерения АД), но и в ситуациях моделирования влияния стрессовых факторов (стресс-тестирование) имеет важное значение для выбора терапии.

В настоящем исследовании в качестве антигипертензивного препарата использовался карведилол — неселективный β-адреноблокатор с α₁-адреноблокирующей активностью, эффективность которого в отношении влияния на частоту кардиоваскулярных событий подтверждена во многих крупных исследованиях.

Согласно результатам исследования, продемонстрирован выраженный антигипертензивный эффект карведилола в дозе 75 мг/сутки,

который регистрировался по данным казуальных измерений АД и по результатам СМАД. Особенностью антигипертензивного действия этого препарата как β -адреноблокатора является его влияние преимущественно на среднесуточный уровень АД.

Имеет особое значение в практике лечения больных АГ, полученный в исследовании выраженный антигипертензивный эффект в условиях различных вариантов стресс-тестирования: психоментальный тест, ВЭМ и изометрическая пробы. Таким образом, карведилол обладает значительным угнетением стресс-индуцированной гипертензивной реакции, что способствует снижению гемодинамической нагрузки

на органы-мишени и, в конечном итоге, улучшению прогноза при АГ.

Заключение

Терапия карведилолом в дозе 75 мг/сутки в течение 8 недель сопровождалась выраженным антигипертензивным эффектом, который наблюдался при казуальных измерениях, СМАД и в условиях стресс-тестирования на фоне проб с динамической, изометрической нагрузками и психоментального теста. Карведилол в суточной дозе 75 мг снижает выраженность гипертензивной реакции у лиц с ГБ, регистрируемой при динамической и изометрической нагрузках и психоэмоциональном напряжении.

Литература

- Allison TG, Cordeiro MA, Miller TG, et al. Prognostic significance of exercise-induced systemic hypertension in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1999; 83: 371-5.
- Шевченко О.П., Праскурничий Е.А. Стресс-индуцированная артериальная гипертензия. Москва «Реафарм» 2004; 86-7.
- Tuininga YS, Crijns HJ, Brouwer J, et al. Evaluation of Importance of Central Effects of Atenolol and Metoprolol Measured by Heart Rate Variability During Mental Performance Tasks, Physical Exercise, and Daily Life in Stable Postinfarct Patients. *Circulation* 1995; 92: 3415-23.
- Takita M, Oda Y, Kigoshi S, Muramatsu I. Effects of propranolol and atenolol on immobilization stress-induced hypertension and down-regulation of central beta-adrenoceptors in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; Feb 50: 225-32.
- Brynne L, Karlsson MO, Paalzow LK. Concentration-Effect Relationship of β -Propranolol and Metoprolol in Spontaneous Hypertensive Rats after Exercise-Induced Tachycardia. *J Pharmacol Exper Ther* 1998; 286(3): 1152-8.
- Frishman WH. Carvedilol. *Drug Therapy* 1998; 339(24): 1759-65.
- Book WM. Carvedilol: A Nonselective Beta-blocking Agent With Antioxidant Properties. *Congest Heart Failure* 2002; 8(3): 173-7.
- Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-Generation β -Blockers Stimulate Nitric Oxide Release From Endothelial Cells Through ATP Efflux. A Novel Mechanism for Antihypertensive Action. *Circulation* 2003; 107: 2747-52.
- Dunn CJ, Lea AP, Wagstaff AJ. Carvedilol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs* 1997; 54(1): 161-85.
- Moser M, Frishman W. Results of therapy with carvedilol, a beta-blocker vasodilator with antioxidant properties, in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1998; 11(1 Pt 2): 15S-22S.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н., Александрия Л.Г. Карведилол в лечении среднетяжелой эссенциальной гипертонии. *Клин фармакол тер* 1998; 7(3): 34-7.
- Шабалин А.В., Гуляева Е.Н., Коваленко О.В. и др. Информативность психоэмоциональной нагрузочной пробы "математический счет" и ручной дозированной изометрической нагрузки в диагностике стресс-зависимости у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Артер гипертенз* 2003; 9(3): 98-101.
- Georgiades A, Sherwood A, Gullette E, et al. Effects of Exercise and Weight Loss on Mental Stress-Induced Cardiovascular Responses in Individuals With High Blood Pressure. *Hypertension* 2000; 36: 171-8.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н., Моисеев В.С. Клиническое значение суточного мониторинга артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 1997; 9: 98-103.
- McAlister FA, Straus SE. Measurement of blood pressure: an evidence based review. *BMJ* 2001; 322: 908-11.
- Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Анализ суточных профилей "двойного произведения" в оценке эффективности и безопасности антигипертензивных лекарств. *РКЖ* 2000; 4(24): 52-5.
- Власов В.В. Введение в доказательную медицину. Москва 2001; 130-4.

Поступила 13/09-2004