



Объективизация эффективности β-адреноблокатора - карведилола

Р.А. Арингазина, Н.Б. Губергриц

*Западно-Казахстанский государственный медицинский университет
им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, Донецкий национальный
медицинский университет им.М.Горького, Донецк, Украина*

РЕЗЮМЕ, ABSTRACT

В статье изложены свойства относительно нового препарата из группы β-адреноблокаторов – карведилола, относящегося к вазодилатирующим бета- блокаторам, сочетающим свойства бета- и альфа-блокатора. По данным литературы, он обладает антиоксидантным, противовоспалительным, антипролиферативным, антиапоптотическим действиями. Препарат за счет двойного механизма действия нашел широкое применение в клинической практике в лечении больных с сердечно-сосудистыми патологиями. В ежедневной практике препарат в лечении артериальной гипертензии не так широко применяется, поэтому научное исследование по изучению клинической эффективности препарата продолжается (Укр.ж.телемед.мед.телемат.-2011.-Т.9,№2.-С.226-229).

Ключевые слова: β-адреноблокатор, вазодилататор, карведилол, артериальная гипертензия

Р.А. Арингазіна, Н.Б. Губерґріц

ОБ'ЄКТИВІЗАЦІЯ ЕФЕКТИВНОСТІ β-АДРЕНОБЛОКАТОРА - КАРВЕДІЛОЛУ

*Західно-Казахстанський державний медичний університет ім. Марата Оспанова, Актобе,
Республіка Казахстан, Донецький національний медичний університет ім.М.Горького,
Донецьк, Україна*

У статті викладені властивості порівняно нового препарату з групи β -адреноблокаторів – карведілолу, що відноситься до вазоділатуючх бета-блокаторів, що поєднують властивості бета- і альфа-блокатора. За даними літератури, він має антиоксидантні, протизапальні, антипроліферативні, антиапоптні властивості. Препарат за рахунок подвійного механізму дії знайшов широке вживання в клінічній практиці в лікуванні хворих з серцево-судинними патологіями. В щоденній практиці препарат в лікуванні артеріальної гіпертензії не так широко застосовується, тому наукове дослідження по вивченню клінічної ефективності препарату триває (Укр.ж.телемед.мед.телемат.-2011.-Т.9,№2.-С.226-229).

Ключові слова: β-адреноблокатор, вазоділататор, карведілол, артеріальна гіпертензія

R.A. Aringazina, N.B. Gubergrits

EVALUATION OF β-ADRENOBLOCKER-CARVEDILOL EFFICIENCY

*Western- Kazakhstan State Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Republic of
Kazakhstan, Donetsk National Medical University named after M.Gorky, Donetsk, Ukraine*

The article describes the properties for a new drug from the group of β- blockers - carvedilol , relating to the vasodilating beta-blockers, which combines the properties of beta and alpha blockers. According to the literature, has antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative, antiapoptotic actions. The drug is through a double mechanism of action has been widely used in clinical practice in treating patients with cardiovascular abnormalities. In the daily practice of medicine in the treatment of hypertension is not as widely used, so a scientific study on the clinical efficacy of the drug continues (Ukr.z.telemed.med.telemat.-2011.-Vol.9,№2.-P.226-229).

Key words: β-adrenoblocer, vasodilating, carvedilol, arterial hypertension

Современную кардиологию невозможно представить без препаратов группы β-адреноблокаторов. В клиническую практику стали они внедряться с 1964 г. В последние годы внедрены лекарственные препараты комбинированного механизма действия.

Одним из таких препаратов является карведилол (Dilatrend, производство "Boehringer Mannheim"), сочетающий свойства неселективного блокатора бета-адренорецепторов. По мнению ряда авторов [1-4], вазодилатирующий эффект

карведилола связан с частичной блокадой альфа-адренорецепторов периферических сосудов.

Впервые карведилол Bristow M.R. et.al. и другими [5-7] применен для лечения больных сердечной недостаточностью. Согласно Европейским рекомендациям 2005 года, применение б-адреноблокаторов рекомендован всем пациентам с ХСН в дополнение к терапии ингибиторами АПФ и симптоматическому лечению [8]. Причем согласно результатам мультицентрового исследования COMET, которое явилось первым прямым сравнительным испытанием влияния карведилола и селективного б-адреноблокатора II поколения метопролола в дозах, обеспечивающих эквивалентный антиадренергический эффект, на выживаемость при среднем сроке наблюдения 58 месяцев, карведилол на 17% эффективнее метопролола снижал риск смерти [9]. Это обусловило средний «выигрыш» в расчетной продолжительности жизни на 1,4 года в группе карведилола при максимальной продолжительности наблюдения пациентов до 7 лет. Указанное преимущество карведилола обусловлено отсутствием кардиоселективности и наличием α -блокирующего эффекта, что способствует уменьшению гипертрофического ответа миокарда на норадреналин, снижению периферического сосудистого сопротивления, подавлению выработки ренина почками. Кроме того, в клинических испытаниях у больных с сердечной недостаточностью доказано антиоксидантное, противовоспалительное, антипролиферативное и антиапоптотическое действие препарата, что также обуславливает его значительные преимущества при лечении данного контингента больных не только среди препаратов своих, но и других групп [10].

В ходе проспективного наблюдения выявлен достаточно выраженный гипотензивный эффект препарата, и в настоящее время активно изучаются возможности более широкого внедрения в практику как антигипертензивного средства при различных формах артериальной гипертензии (АГ). Препараты комбинированного действия имеют преимущество перед β -блокаторами,

блокируя α -адренорецепторов сосудистой стенки, оказывают влияние на патогенетические механизмы становления эссенциальной гипертензии.

Поскольку главным фактором стойкого повышения системного артериального давления служит периферическое сосудистое сопротивление, особое значение приобретает его сосудорасширяющий эффект через регуляцию функции гладкомышечных клеток периферических сосудов.

Под влиянием карведилола в дозе 25 мг/сутки периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) или постнагрузка несколько снижается или не изменяется. Исследование, выполненное Om Vik and Lund-Johansen (1991), подтвердило, что карведилол не влияет на вызванное физической нагрузкой уменьшение периферического сопротивления. В сравнительных клинических исследованиях карведилола с пропранололом Wendt T., et.al. (1987) показали, что напротив карведилола, пропранолол увеличивает общее периферическое сопротивление сосудов.

В исследованиях Eggertsen R.S., и Eggertsen R.S., и соавторами 1984; [11,12], проводя измерение кровотока в предплечье, и через 4 недели приема карведилола (по 50 мг два раза в сутки) у больных эссенциальной гипертензией установили, что карведилол обладает сосудорасширяющим действием и при остром введении препарата уменьшается сопротивление сосудов предплечья.

Таким образом, карведилол, оказывая сосудорасширяющий эффект, устраняет периферическую вазоконстрикцию, вызванную блокадой бета2-рецепторов, как у здоровых, так и больных артериальной гипертензией.

Блокада бета-2-адренергических рецепторов подавляет как гликогенолиз в печени, так и секрецию инсулина (Conway J., Bilski A., 1990). В клинических исследованиях назначение карведилола не вызвало изменений концентрации глюкозы в сыворотке. Далее в проспективном исследовании у больных инсулинзависимым диабетом с легкой и умеренной гипертензией восьминедельный курс терапии карведилолом не изменял ни базальную, ни постпрандиальную

гликемию; стабильным оставался и уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), отражающий средний уровень гликемии. Так, по мнению Albergati F., et.al. 1992; [13] в отличие от обычных «чистых» бета-блокаторов, карведилол в дозах 25 мг один раз в сутки в течение 4 недель не влияет на глюкозотолерантный тест и не оказывает отрицательного влияния на чувствительность к инсулину. В двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании больных сахарным диабетом Jacod. S., et.al., 1996 [28,29] показали, что через 12 недель лечение метопрололом достоверно снижало, в то время как назначение карведилола повышало, чувствительность к инсулину.

В ряде работ Lund-Johan sen and OwVik 199; Weber K., et.al., 1996 изучали влияния карведилола на сердечный выброс. Авторы показали, что под влиянием карведилола сердечный выброс увеличивается.

De Mey et.al. 1992 [14], изучая влияния карведилола на частоту сердечных сокращений у здоровых добровольцев, установили дозозависимое уменьшение частоты сердечных сокращений при физической нагрузке. Карведилол не приводит к рефлекторному учащению сердечного ритма, которое обычно наблюдается при лечении традиционными вазодилататорами (нифедипина), которые рефлекторно увеличивают частоту сердечных сокращений. Карведилол уряжает сердечный ритм вследствие бета-блокады, а по сравнению с метапрололом при разовом и при длительном приеме не влияет на сердечный выброс [15]. Ряд клиницистов [11,12,16,17,18,19] считают, чисто острый эффект карведилола, вероятнее всего, обусловлен его вазодилатирующим компонентом. Поэтому на начальном этапе рекомендуют лечение малыми дозами карведилола (12,5 мг в первые два дня терапии). Карведилол снижает артериальное давление после однократного приема, максимальный антигипертензивный эффект развивается через 1-2 недели. Schenen E., et.al., 1992г. установили, что при увеличении дозы с 12,5 мг до 25 мг артериальное давление снижалось более заметно, чем при увеличении дозы от 25 мг до 100 мг. Stienen U., Meyer- Sabellek W. 1992; [20]

путем мета-анализа приходят к выводу, что карведилол эффективно снижает как систолическое, так и диастолическое давление и для достижения клинического эффекта большинству больных гипертензией достаточно всего 25 мг препарата в сутки. В открытом многоцентровом исследовании Smekens et.al. (1993), проведенном на 3328 больных АГ, назначали карведилол в дозах, начиная с 12,5 мг. К концу 3-х месячного наблюдения 85% больных получали по 25% мг карведилола один раз в сутки. Более высокие дозы потребовались лишь 5,5% пациентов. У 75% больных артериальное давление снизилось в достаточной степени. Начальная доза карведилола составляла 12,5 мг в течение двух дней терапии с последующим увеличением до 25 мг в сутки. При необходимости доза была увеличена до 50 мг в сутки. Некоторым больным старшего возраста для снижения артериального давления достаточно дозы в 25 мг. При длительной терапии Leonetti et.al. (1983) наблюдали эффективное снижение артериального давления после приема первой дозы в 25 мг карведилола, а также после последнего приема. В исследованиях Riffinghausen R., (1988г.) считает, что прием карведилола в дозе 25 мг один раз в сутки дает полный эффект более чем у 85% больных. Дальнейшее повышение дозы не увеличивает частоту положительного эффекта. Аналогичные результаты по карведилолу получены и в других исследованиях [21,22]. Кобалава Ж.Д., соавторами 1998; [23] изучали антигипертензивную эффективность карведилола в течение 8 недель у 24 больных ЭГ САД снизилось на 18,6% ($p < 0,001$), ДАД – на 15,4% ($p < 0,01$), ЧСС на 6,6% ($p > 0,05$). Нормализация клинического АД отмечена у 75% больных, удовлетворительная коррекция (снижение АД ниже, чем на 10 мм.рт.ст.) - у 25%. В наших исследованиях к концу трехнедельной терапии карведилолом в дозе 50 мг/сутки у 33 больных АГ САД снизилось от $184,7 \pm 1,8$ до $142,2 \pm 1,4$ мм.рт.ст., ДАД – от $104,9 \pm 1,1$ до $89,3 \pm 0,78$ мм.рт.ст., ЧСС уряжалось на 13,5% ($p < 0,001$) [24].

Таким образом, в клиническую практику внедрено средство,

принципиально отличающееся от традиционных бета блокаторов. Судя по данным литературы, карведилол является «более патогенетическим» средством в лечении ряда сердечно-сосудистых патологии, в том, числе ишемической болезни сердца, хронической сердечной

недостаточности, артериальной гипертензии. Работа по изучению эффективности карведилола при лечении больных с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью продолжается.

Литература и веб-библиография

1. Сравнительная эффективность бета-блокаторов с разными фармакологическими свойствами / М. В. Леонова, А. Б. Гуткин, Ю. Б. Белоусов, В. А. Логинова // Кардиология, 1995.- Т. 35. — № 1. — С. 37–38.
2. Южанов С. Д. β -адреноблокаторы, обладающие α -адреноблолирующей и сосудорасширяющей активностью / С. Д. Южанов, М. Д. Машковский // Хим. фарм. Журнал. — 1986. — №8. — С. — 918–928.
3. Pharmacological characteristics of the stereoisomers of carvedilol / W. Barstch, G. Sponer, K. Strein [et al.] // Eur J. Clin Pharmacol.- 1990.- Vol. 38. — No 2. — P. 104–107.
4. The pharmacology of carvedilol / R. R. Ruffolo, M. Gellai, J. P. Hieble [et al.] // Eur J. Clin Pharmacol. — 1990. — Vol. 38. — № 2. — P. 82–88.
5. Reseptor pharmacology of carvedilol in the heart / M. R. Bristow, P. Larrabee, W. Minobe [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1992. — Vol. 19. — P. 68–80.
6. Гиляревский С. Р. Новые терапевтические стратегии при застойной сердечной недостаточности / С. Р. Гиляревский // Кардиология.-1997.-Т. 37.- № 10. С.88–99.
7. Подходы к применению β – адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности / В. С. Гасилин, Г. Т. Карнуга, Г. В. Чернышева, Г. Н. Гороховская // Кардиология. — 1998. — Т. 38. — № 11. — С.75–80.
8. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia // New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. — Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 375–380.
9. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure / Poole-Wilson PA [et al.] // Carvedilol or metoprolol European trial (COMET): randomized controlled trial. — Lancet. — 2003. — Vol. 362. P. 7–13.
10. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure / M. Packer, M. R. Bristow, J. N. Cohn [et al.] // N Engl J Med. — 1996. — Vol. 349. — P. 375–380.
11. Eggertsen R. Beta-adrenoceptor blockade and vasodilation in essential hypertension-hemodynamic studies at rest during exposure to stress / R. Eggertsen // Acta. Med. Scand. — 1984. — Suppl. 689. — P. 1–46.
12. Hemodynamic effects of carvedilol, a new beta-adrenoceptor blocker and precapillary vasodilator in essential hypertension / R. S. Eggertsen, R. Sivertsson, L. Andren, L. Hansson // J Hypertens. — 1984. — Vol. 2. — P. 529–534.
13. Comparison of the effects of carvedilol and nifedipine in patients with essential hypertension and non – insulin-dependent diabetes mellitus / F. Albergati, E. Pater, R. P. Venetia [et al.] // J Carvedilol Pharmacol. — 1992. — Vol. 19. — P. 86–89.
14. Complex pharmacological characteristics do not produce relatively simple kineticdynamic relationships: observations with carvedilol / C. de Mey, D. Palm, K. Breithaupt [et al.] // Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol. — 1992. — Vol. 345. — R. 63. — Abstr. 70.
15. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients / K. Weber, T. Bohmeke, K. van der Does, S. H. Taylor // Cardiovasc. Drug Ther. — 1996. — Vol. 10. — P. 113–117.
16. Acute hypertensive response to the new antihypertensive agent BM 14.190. in essential hypertensive patients / W. Meyer-Sabellek, K-L. Shulte, H. M. Thiede, R. Gotzen // J Hypertens. — 1983. — Vol. 1. — P. 351–352.
17. Carvedilol for systemic hypertension / M. E. Heber, G. S. Bridgen, M. P. Caruana [et al.]// Am J Cardiol. — 1987. — Vol. 59. — P. 400–405.
18. Effects of carvedilol on blood pressure in patients with mild to moderate hypertension. A dose response study / J. J. Mc Phillips, G. T. Schwemer, D. I. Scott [et al.] // Drugs. — 1988. — Vol. 36. — P. 82–91.
19. Clinical pharmacologic investigations with cardilol, a new beta-blocker with direct vasodilator activity / E. Von mollendorff, U. Abshagen, W. Akpen [et al.] // Clin Pharmacol ther. — 1986. — Vol. 39. — P. 677–682.
20. Stienen U. Hemodynamic and metabolic effects of carvedilol: a meta-analysis approach / U. Stienen, W. meyer-Sabellek // Clin Invest. — 1992. — Vol. 70. — P. 65–72.
21. Schnurr E. Efficacy and safety of carvedilol in the treatment of hypertension / E. Schnurr, L. Widmann, M. Glocke//J Cardiovasc Pharmacol.-1987.-Vol.10.- P.101–107.
22. Moser M. Clinical experience with carvedilol / M. Moser // J Hum hypertens. — 1993. — Vol. 7. — P. 16–20.
23. Эффективность и переносимость карведилола при лечении среднетяжелой эссенциальной гипертонии / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, М. А. Соколова [и др.] // Кардиология. — 1989. — Т. 38. — № 2. — С. 52–57.
24. Арингазина Р. А. Влияние карведилола на гемодинамику и содержание оксида азота в крови у больных гипертонической болезнью / Р. А. Арингазина // Медицина. — 2002. — № 4. — С. 24–25.

Надійшла до редакції: 05.06.2011.

© Р.А. Арингазина, Н.Б. Губергриц

Кореспонденція: Арингазина Р.А. ,

вул. Т. Рисулова, буд. 4, корпус 1, квартира 33, 003012, Актөбе, Республика Казахстан

E-mail: nbg@pisem.net