

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ КАРВЕДИЛОЛА И МЕТОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА/ОЖИРЕНИЕМ

В.А. Невзорова, Е.С. Потапова, О.В. Настрадаин

Владивостокский государственный медицинский университет. 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2

Антигипертензивные и антиоксидантные эффекты карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением

В.А. Невзорова, Е.С. Потапова, О.В. Настрадаин*

Владивостокский государственный медицинский университет. 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2

Цель. Оценить эффективность антигипертензивной терапии, основанной на карведилоле, в сравнении с метопрололом, и ее влияние на оксидативный потенциал крови у пациентов артериальной гипертонией (АГ) 1 и 2 степени с избыточной массой тела/ожирением.

Материал и методы. В исследование продолжительностью 24 нед включены 20 пациентов с АГ и избыточной массой тела/ожирением в возрасте от 40 до 65 лет. Эффективность терапии оценивали по изменению артериального давления (АД) во время каждого визита и в конце исследования, а также определяли количество пациентов, достигших целевого АД. Безопасность терапии определяли по количеству нежелательных побочных эффектов. Оксидантный статус изучали, исследуя активность малонового диальдегида (МДА) в плазме крови, антиоксидантный — по активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах.

Результаты. Установлено значимое снижение как систолического, так и диастолического АД по сравнению с исходным уровнем. Целевое АД по окончании исследования было достигнуто у всех больных в обеих группах. Терапия, основанная на карведилоле, оказала более выраженный эффект по сравнению с терапией метопрололом на показатели оксидативного потенциала крови. Это проявлялось более выраженным понижением уровня МДА в плазме крови (с 7,03 [6,49;7,41] до 3,23 [2,88;3,57] мкМ/л ($p<0,05$) против снижения с 6,95 [6,51;7,39] до 6,08 [5,46;6,71] мкМ/л, соответственно) и более значительным возрастанием активности СОД (с 27,89 [25,29;30,49] до 40,18 [35,89;44,45]% ($p<0,05$) против повышения с 28,41 [25,18;31,64] до 33,45 [30,65;36,23]%, соответственно).

Заключение. Показаны высокая антигипертензивная эффективность, положительное влияние на оксидативный статус крови и хорошая переносимость терапии, основанной на карведилоле (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия), в условиях повседневной клинической практики.

Ключевые слова: артериальная гипертония, карведилол, метопролол, антиоксидантный потенциал, артериальное давление.

РФК 2010;6(3):318–322

Antihypertensive and antioxidant effects of carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight/obesity

V.A. Nevzorova, E.S. Potapova, O.V. Nastradin*

Vladivostok State Medical University. Prosp. Ostryakova 2, Vladivostok, 690002 Russia

Aim. To evaluate an efficacy of the 24-week antihypertensive therapy based on the carvedilol or metoprolol and its influence on markers of blood oxidative status in hypertensive patients with overweight/obesity.

Material and methods. The observation data of 20 hypertensive patients (aged 40–65 y.o.) with overweight/obesity were analyzed. Blood pressure (BP) dynamics at each visit and a rate of target BP achievement were evaluated. Blood oxidative status was evaluated by plasma malondialdehyde (MDA) level and erythrocyte superoxide dismutase (SOD) activity. Therapy safety was evaluated by adverse events registration.

Results. Significant reduction in both systolic and diastolic BP compared with baseline values was found. BP targets were achieved in all patients in both groups. The therapy based on carvedilol had a greater effect on blood oxidative status in comparison with metoprolol therapy. Plasma MDA level reduced from 7.03 [6.49;7.41] to 3.23 [2.88;3.57] $\mu\text{M/l}$ ($p<0.05$) vs from 6.95 [6.51;7.39] to 6.08 [5.46;6.71] $\mu\text{M/l}$, respectively, and erythrocyte SOD activity increased from 27.89 [25.29;30.49] to 40.18 [35.89;44.45]% ($p<0.05$) vs from 28.41 [25.18;31.64] to 33.45 [30.65;36.23]%, respectively.

Conclusion. The high antihypertensive efficacy, positive effect on blood oxidative status and well tolerability of therapy based on carvedilol in everyday clinical practice is presented.

Key words: arterial hypertension, carvedilol, metoprolol, blood oxidative status, blood pressure.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):318–322

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vitaminum@mail.primorye.ru

В мире, и в России в частности, отмечается высокая и не имеющая тенденции к снижению распространенность артериальной гипертонии (АГ). По данным обследования репрезентативной выборки, стандартизированная по возрасту распространенность АГ в России среди мужчин составляет 39,2%, а среди женщин —

41,1% [1]. Современные рекомендации по лечению АГ предлагают информацию по рациональному выбору антигипертензивных препаратов, основанную на оценке их эффективности в многоцентровых исследованиях. Решение об использовании того или иного препарата приходится делать на основании имеющихся представлений о механизмах развития АГ, а также наличия поражения органов-мишеней или сердечно-сосудистых заболеваний. Основными требованиями, предъявляемыми к антигипертензивному препарату у таких пациентов, являются высокая антигипертензивная эффективность, «метаболическая нейтральность», наличие органопротективных свойств [2].

Сведения об авторах:

Невзорова Вера Афанасьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ВГМУ
Потапова Елена Сергеевна, к.м.н., ассистент той же кафедры
Настрадаин Ольга Владимировна, к.м.н., ассистент той же кафедры

Современную кардиологию невозможно представить без препаратов группы бета-адреноблокаторов (БАБ). Идея использования БАБ в качестве кардиопротекторов принадлежит англичанину Джеймсу Блэку. В 1988 году создателям БАБ была присуждена Нобелевская премия. Нобелевский комитет счел клиническую значимость этих препаратов в кардиологии с открытием дигиталиса [3].

Отрицательные метаболические эффекты и особенности влияния на гемодинамику не позволили БАБ занять ведущее место в процессе уменьшения ремоделирования миокарда и сосудов при АГ [4]. Однако следует отметить, что включенные в мета-анализ исследования касались только представителей второго поколения БАБ (атенолола, метопролола) и не включали данных о новых препаратах класса. Появление новых представителей этой группы позволило расширить область применения БАБ при артериальной гипертензии. Так, α_1 -блокирующее и антиоксидантное действия карведилола, обеспечивающие периферическую и коронарную вазодилатацию, способствуют позитивному влиянию препарата на параметры центральной и периферической гемодинамики. Доказано положительное влияние препарата на фракцию выброса и ударный объем левого желудочка, что особенно важно при лечении больных АГ с ишемической и неишемической сердечной недостаточностью [3].

Среди доступных в настоящее время БАБ наиболее перспективными при лечении пациентов с АГ являются препараты с вазодилатирующими свойствами, одним из которых является карведилол. Карведилол — высоколипофильный неселективный БАБ, который обладает β_1 -, β_2 - и α_1 -адреноблокирующим эффектом [5] и имеет длительный антигипертензивный эффект. Согласно результатам мета-анализа антигипертензивного действия карведилола более чем у 2,5 тыс. больных АГ, АД снижается уже после однократного приема препарата, однако максимальное достижение контроля АД развивается через 1–2 недели [6].

Установлено, что активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является одним из факторов патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы [7]. Известно, что избыточное производство эндотелием супероксидного радикала, физиологического антагониста вазодилатора NO, может вести к вазоконстрикции [8]. Кроме того, повышение свободных радикалов при окислительном стрессе увеличивает атерогенный потенциал липопротеидов низкой плотности, а окисление липопротеидов и полиненасыщенных жирных кислот клеточных мембран вызывает их повреждение и в итоге ведет к гибели клеток. Соответственно, регулирование процессов свободнорадикального окисления в настоящее время рассматривается как перспективное направление в

лечении сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Доказано, что карведилол обладает дополнительными антиоксидантными и антипролиферативными свойствами [9], что важно учитывать в плане воздействия на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и обеспечения защиты органов-мишеней у больных АГ.

Цель исследования — оценить эффективность антигипертензивной терапии, основанной на карведилоле, в сравнении с метопрололом и их влияние на окислительный потенциал крови у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени и избыточной массой тела/ожирением.

Материал и методы

Изучение антиоксидантных эффектов терапии, основанной на карведилоле, в сравнении с метопрололом проводилось в рамках исследования «КАМЕЛИЯ» — многоцентрового, открытого, рандомизированного исследования, дизайн и протокол которого были опубликованы ранее [10].

В настоящее исследование включены 20 пациентов с АГ и избыточной массой тела/ожирением в возрасте от 40 до 65 лет, находившихся на лечении и обследовании в городской клинической больнице №1 г. Владивосток. Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом.

Контрольную группу для определения активности МДА и состояния системы ПОЛ — АОЗ составили десять добровольцев соответствующего пола и возраста, у которых при повторных измерениях АД по методу Н.С. Короткова не превышало 139 и 89 мм рт.ст. и индекс массы тела соответствовал 25–40 кг/м². Патологические изменения в клиническом анализе крови и общем анализе мочи отсутствовали.

Перед включением в исследование пациентам отменялась антигипертензивная терапия на 10–14 дней. Затем все больные АГ были рандомизированы методом случайных чисел в две группы: 10 пациентов в качестве базовой терапии получали карведилол 25 мг/сут (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия) и 10 пациентов — метопролола тартрат 50 мг/сут.

Была предусмотрена титрация (удвоение) дозы БАБ. Если на фоне терапии карведилолом и метопрололом целевые цифры АД не были достигнуты, пациенты в дальнейшем переводились на комбинированную терапию: последовательное назначение амлодипина 5–10 мг (амлодипин, АМЛОРУС, ОАО «Синтез», Россия) и гидрохлортиазида (12,5–25 мг) в обеих группах для достижения целевого уровня АД. Продолжительность исследования составила 24 недели. Контроль эффективности и безопасности терапии проводился во время визитов к врачу сначала каждые 2 недели, в даль-

нейшем — каждые четыре недели.

Для оценки эффективности терапии рассматривали изменения АД во время каждого визита и в конце исследования по отношению к исходному уровню, а также определяли количество пациентов, достигших «целевых» цифр АД (менее 140/90 мм рт.ст., для больных сахарным диабетом — менее 130/80 мм рт.ст.). Безопасность терапии определяли по количеству нежелательных побочных эффектов.

Оксидантный статус оценивали по уровню МДА в плазме крови. МДА — это конечный продукт перекисного окисления липидов, образующий с раствором тиобарбитуровой кислоты (ТБК) комплекс, интенсивность флюоресценции которого прямо пропорциональна концентрации МДА [11].

Реагенты: 0,67 % водный раствор ТБК и концентрированная уксусная кислота (99 %). Рабочий раствор готовили свежим, смешивая ТБК и уксусную кислоту в соотношении 1:1. К 0,02 мл плазмы приливали 0,5 мл рабочего раствора, в контрольную пробирку вносили дистиллированную воду. Инкубировали 60 мин при 100°C, охлаждали пробы и измеряли флюоресценцию, $\lambda_{\text{exc}} = 490 \text{ нм}$, $\lambda_{\text{em}} = 520 \text{ нм}$. Расчет проводили по формуле:

$$\text{МДА (в мкМ/л)} = \frac{E_0 - E_k}{E_c - E_k} \times C_c,$$

где E_0 , E_k , E_c — интенсивность флюоресценций опытной, контрольной и стандартных проб, соответственно; C_c — концентрация стандартного растворов МДА.

Для суждения об антиоксидантном статусе СОД в эритроцитах. При реакции между феназинметасульфатом и восстановленной формой никотинамидадениндинуклеотида (NADH) образуется супероксидный радикал, который восстанавливает нитротетразолий. При наличии в пробе СОД блокируется образование нитроформазана, продукта восстановления нитротетразолия, на основании количества которого можно оценить активность СОД [12].

Для определения СОД используются реагенты:

1. 0,15 М фосфатный буфер (pH 7,8);
 2. инкубационная смесь: 37 мг ЭДТА- Na_2 , 330 мг нитросинего тетразолия ("R&D systems", США), 55 мг феназинметасульфата ("R&D systems", США) смешивали с 300 мл фосфатного буфера, оставляли на 12 часов и далее фильтровали;
 3. раствор NADH ("R&D systems", США). 152 мг NADH растворяли в 100 мл трис-ЭДТА-буфера pH 8,0.
- СОД исследовали в 1 мл гемолизата крови (0,1 мл отмытых эритроцитов и 0,9 мл воды). Мешающее влияние гемоглобина устраняли добавлением 0,5 мл абсолютного спирта, 0,25 мл хлороформа и 300 мг KH_2PO_4 . Затем интенсивно перемешивали и центрифугировали в течение 30 минут при 5000 оборотах в

минуту. В контрольную и опытную пробы добавляли по 1,5 мл инкубационной смеси, 0,05 мл раствора NADH и 0,1 мл супернатанта в опытную и 0,1 дистиллированной воды в контрольную пробу. Измеряли экстинкции контрольной и опытной проб при 540 нм. Расчет проводили по формуле:

$$\text{СОД (в \%)} = (E_k - E_0) / E_k \times 100 \%,$$

где E_k и E_0 — экстинкции, соответственно, контрольной и опытной проб.

Данные исследования проводили перед началом приема препарата (карведилол/метопролол) и в конце 24-й недели лечения препаратом.

В условиях малого объема выборки был осуществлен байесовский анализ данных с использованием программного продукта WinBUGS v 1.4 (MRC, Cambridge, UK, 2001 г.). Учитывая отсутствие априорных данных о законах распределения исследуемых случайных величин, при реализации байесовского подхода использовали «неинформативные» априорные распределения. Результаты анализа представлены средними значениями (М), процентилями уровней 2,5 и 97,5 апостериорных распределений средних, являющихся границами 95% байесовского доверительного интервала (ДИ).

Результаты

Сформированные с помощью рандомизации группы пациентов были полностью сопоставимы по основным клиническим показателям, а также по результатам лабораторных тестов.

В табл. 1 представлены изменения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) на фоне проведенной терапии.

Установлено статистически значимое снижение как САД, так и ДАД по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). Целевые показатели АД по окончании исследования были достигнуты в обеих группах у всех пациентов. Однако в группе больных, получавших метопролол, для достижения целевых цифр АД понадобилось добавление амлодипина у 7 пациентов и гидрохлортиазида у 3 пациентов, в то время как среди пациентов, получавших карведилол, добавление амлодипина потребовалось только 2 пациентам.

На фоне приема метопролола были отмечены 2 случая нежелательных эффектов (тошнота, головокружение), не потребовавших отмены препарата, в то время как в группе пациентов, принимавших карведилол, побочных явлений отмечено не было.

Проведен анализ состояния перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) при АГ 1 и 2 степени при лечении карведилолом (1 группа) и метопрололом (2 группа). Анализ результатов исследования МДА и СОД у пациентов с АГ и нормотензивных лиц в течение всего периода наблюдения (ис-

ходно и через 24 недели) представлены в табл. 2.

У больных АГ имеет место статистически значимое увеличение концентрации продуктов свободнорадикального окисления и подавление активности АОЗ по сравнению со здоровыми лицами. При этом в группах больных, получавших лечение карведилолом и метопрололом, исходно не обнаружено статистически значимых различий в уровне МДА и СОД.

Через 24 недели лечения, процессы активации ПОЛ и антиоксидантной системы в организме больных АГ 1 и 2 групп характеризовались различными показателями. У пациентов при применении карведилола отмечалось статистически значимое снижение активности ПОЛ с возрастанием АОЗ. Так, уровень МДА у больных АГ снизился до 3,23 мкМ/л с ДИ 2,88 – 3,57 мкМ/л. Средний уровень СОД в группе пациентов АГ составил 40,18 % с ДИ 35,89 – 44,45 %.

В группе больных, получавших метопролол, наблюдалась иная картина: к 24-й неделе лечения отсутствовала положительная динамика в состоянии процессов ПОЛ и активности СОД у больных АГ.

Обсуждение

Большое значение в патогенезе АГ придается оксидативному стрессу, являющемуся ее облигатным спутником. Повышенное количество активных форм кислорода самостоятельно или через взаимодействие с NO с образованием токсичной молекулы ONOO⁻ могут изменять сократительные и дилататорные реакции эндотелия, влиять на рост и структуру сосудов с патологической направленностью [11].

Для исследования показателей системы ПОЛ-АОЗ мы использовали уровень активности СОД — определяющего интенсивность инактивации супероксида-ниона, и количество МДА — итогового показателя действия всех свободных радикалов. Каждый из этих

показателей отражает важные этапы свободнорадикального окисления (СРО), и конечный эффект СРО зависит от соотношения про- и антиоксидантов.

В результате проведенного исследования было установлено, что при АГ имеется преобладание уровня МДА и выраженное ингибирование содержания СОД по сравнению с группой контроля. Смещение про-оксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону усиления ПОЛ, и истощение ферментативной внутриклеточной АОЗ приводит к изменению функции тканевых структур, повреждению эндотелия, что способствует развитию дисфункции эндотелия. Полученные данные согласуются с результатами других работ [12].

Оценивая эффективность применения карведилола и метопролола по показателям МДА и СОД у пациентов с АГ после 24 недель лечения было отмечено, что карведилол оказывает более выраженный антиоксидантный эффект. Последний выражался понижением уровня МДА в плазме крови и значительным возрастанием активности СОД. Полученные нами данные можно объяснить тем, что карведилол обладает выраженной антиоксидантной активностью. Продукты его метаболизма оказывают антиоксидантные эффекты через подавление окисления норадреналина и последующего образования агрессивных промежуточных соединений, включая образования реактивных свободных радикалов кислорода. В многочисленных исследованиях показано, что этот препарат уменьшает образование свободных радикалов в нейтрофилах, тормозит вызываемое кислородными радикалами окисление липопротеидов низкой плотности и защищает эндотелиальные клетки от повреждения в условиях окислительного стресса [13]. Благодаря антиоксидантной активности карведилол также блокирует экспрессию нескольких генов, в частности ICAM-1. Белок этого гена является ключевой адгезивной молекулой (внутри-

Таблица 1. Уровни САД и ДАД в исследуемых группах на фоне лечения, М [2,5%;97,5%]

Показатель	Карведилол (n=10)		Метопролол (n=10)	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
САД, мм рт.ст.	166 [162;171]	134[128;139]*	166[162;171]	135[129;140]*
ДАД, мм рт.ст.	99[97;101]	82[80;85]*	98[96;100]	82[80;85]*

* различие между аналогичными показателями в сравниваемых группах (p<0,05).

Таблица 2. Влияние карведилола и метопролола на уровни МДА и СОД в плазме крови у пациентов с артериальной гипертонией, М [2,5;97,5]

Показатель	Контрольная группа (n=10)		Карведилол (n=10)		Метопролол (n=10)	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
МДА, мкМ/л	1,953 [1,797;2,011]	1,953 [1,797;2,011]	7,03 [6,49;7,41]	3,23 [2,88;3,57]*	6,95 [6,51;7,39]	6,08 [5,46;6,71]
СОД, %	46,657 [44,361;48,952]	46,657 [44,361;48,952]	27,89 [25,29;30,49]	40,18 [35,89;44,45]*	28,41 [25,18;31,64]	33,45 [30,65;36,23]

* p<0,05 между исследуемыми группами исходно и через 24 недели.

клеточная молекула—1 адгезии), ответственной за прикрепление нейтрофилов к эндотелиальным и гладкомышечным клеткам. Карведилол, ингибируя экспрессию этого гена (ICAM—1), подавляет инфильтрацию нейтрофилов в ишемизированные участки миокарда, что суммарно определяет его кардиопротективный эффект. Кардиопротективный эффект карведилола также проявляется ингибированием апоптоза (программируемая смерть кардиомиоцитов) через удаление свободных кислородных радикалов, нейрогуморальный антагонизм и модулирование транскрипции генов [3, 9].

Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006;(4):45-50.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. от имени рабочей группы по проведению исследования «КАМЕЛИЯ». Карведилол в лечении пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Результаты исследования «КАМЕЛИЯ». Трудный пациент 2009;(4-5):19-23.
3. Wofford M.R., Anderson D.C. Jr., Brown C.A. et al. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. Am J Hypertens 2001;14(7 Pt 1):694-8.
4. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366(9496):1545-53.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С., Тарыкина Е.В. Блокаторы β -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола. Кардиология 2006;46(12):32-6.
6. Stienen U. The once-daily dose regimen of carvedilol: a meta-analysis approach. J Cardiovasc Pharmacol 1992;19 Suppl 1:S128-33.
7. Brehm B.R., Bertsch D., von Fallois J., Wolf S.C. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelium-I liberation mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36(5 Suppl 1):S401-3.
8. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Endothelial dysfunction in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2001;38 Suppl 2:S11-4.
9. Yue T.L., McKenna P.J., Lysko P.G. et al. SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant. Eur J Pharmacol 1994; 251:237-43.
10. Devereaux P.J., Beattie W.S., Choi P.T. et al. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2005;331(7512):313-21.
11. Loscalzo J. Oxidative stress in endothelial cell dysfunction and thrombosis. Pathophysiol Haemost Thromb 2002;32(5-6):359-60.
12. Lefer D.J., Granger D.N. Oxidative stress and cardiac disease. Am J Med 2000;109(4):315-23.
13. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. от имени рабочей группы по проведению исследования «Камелия». Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования «Камелия». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;5(1):23-7.

Поступила 18.05.2010
Принята в печать 28.05.2010