

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЦЕНТРАЛЬНОГО КРОВООБІГУ І АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПІД ВПЛИВОМ КАРВЕДІЛОЛУ В ПРОЦЕСІ КУРСОВОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

**Ю.М. Конівець, пошукач**

*Запорізький державний інститут удосконалення лікарів*

### ВСТУП

Розроблення ефективних видів терапії гіпертонічної хвороби (ГХ) постійно перебуває в полі зору як практикуючих лікарів, так і наукових працівників всього світу [1-7]. Однак і на сьогодні проблема далека від вирішення і кожне нове дослідження доповнює і уточнює як загальні питання патогенезу ГХ, так і конкретні проблеми формування, розвитку і лікування захворювання.

Останніми роками для лікування ГХ почали застосовувати новий клас бета-адреноблокаторів із вазодилатуючими властивостями, до яких належить карведілол (коріол) [3,8-10].

Карведілол (коріол) – це некардіоселективний блокатор  $\beta$ -адренорецепторів III генерації без внутрішньої симпатоміметичної активності із помірно вираженою ліпофільністю, який, окрім  $\beta$ -адренорецепторів, може також блокувати і  $\alpha$ -адренорецептори, що є особливістю його вазодилатуючої дії і дає перевагу над іншими  $\beta$ -адреноблокаторами. Карведілол також має антиоксидантні властивості [5,9]. Він зменшує хвилинний об'єм крові за рахунок негативної хронотропної дії. При цьому ударний об'єм серця не змінюється або навіть зростає [2,4]. Разом з тим відмічено зростання периферійного кровообігу під впливом карведілолу [9].

Карведілол добре переноситься хворими завдяки своєму  $\beta$ - і  $\alpha$ -блокуючому ефекту [7]. Відмічено також, що метаболічний вплив препарату менше виражений порівняно з іншими неселективними блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів [8].

В ряді проведених досліджень [2,5,10] показано, що монотерапія карведілолом протягом 8 тижнів і більше приводила до нормалізації артеріального тиску у 75% хворих і до задовільного його зниження у 25%.

### МЕТА РОБОТИ

Мета роботи – вивчити гемодинамічні ефекти карведілолу у процесі курсового лікування хворих на ГХ.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вплив карведілолу на стан центральної гемодинаміки і рівень артеріального тиску (АТ) був вивчений у 36 хворих із ГХ, із яких у 10 була діагностована м'яка форма ГХ, у 14 – помірна і у 12 – важка. З метою контролю була обстежена група хворих в кількості 33 чоловік (відповідно за формами ГХ: 11; 12 і 10), карведілол до комплексу лікування не входив.

Дослідження гемодинаміки проводилося на ехокардіографі Hewlett-Packard за стандартними методиками в перші 2-3 дні після взяття хворого під нагляд та через один місяць після проведення курсу лікування. Карведілол призначався в разовій дозі 25-50 мг один раз на добу ранком.

Матеріал оброблений методами варіаційної статистики на персональному комп'ютері за стандартними програмами.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив карведілолу в процесі курсового лікування (табл. 1) у всіх групах хворих проявлявся зменшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС), яке у осіб із 1-ї групи становило 6,6%, у обстежених 2-ї групи – 3,5% і у осіб 3-ї групи – 9,8%. В контрольних групах хворих, де до комплексу лікування карведілол не входив, також відмічалось зменшення ЧСС, однак воно було виражено в меншому ступені (відповідно 3,9%; 2,5%; 4,4%) і не мало достовірного характеру.

Рівень систолічного і діастолічного АТ під впливом карведілолу (на відміну від хворих контрольних груп) знижувався достовірно. Так у обстежених із м'якою формою ГХ систолічний АТ знижувався на 13,9%, діастолічний – на 13,0% (контроль – 10,4% і 10,1%); у осіб із помірною формою – 17,4% і 12,1% (контроль – 13,7% і 10,6%) і у хворих із важкою формою – на 14,3% і 7,4% (контроль – 10,3% і 6,3%). Таким чином, у процесі курсового лікування ГХ із наявністю карведілолу відмічалась досить висока його антигіпертензивна активність.

На фоні курсового лікування карведілолом відмічалось і зменшення об'ємних показників лівого шлуночка (ЛШ). Так, кінцевий діастолічний об'єм (КДО) ЛШ у осіб 1-ї групи зменшувався на 3,1% (контроль – 2,9%); у осіб 2-ї групи – на 2,0% (контроль – 1,9%) і у обстежених 3-ї групи – на 3,8% (контроль – 3,6%). Зниження кінцевого систолічного об'єму (КСО) під впливом карведілолу становило відповідно по групах: 10,7%; 6,3%; 15,3% (контроль – 6,8%; 4,3%; 5,4%).

Зміни ударного об'єму (УО) ЛШ на фоні курсового лікування карведілолом у хворих різних груп мали різноспрямований характер. Так, під впливом карведілолу УО ЛШ у хворих всіх груп мав тенденцію до збільшення, що у осіб із м'якою формою ГХ становило 2,5%, а у хворих із помірною і важкою формами він зростає відповідно на 2,5% і на 9,7%. У контрольній групі хворих із м'якою формою ГХ також відмічалась тенденція до збільшення УО ЛШ, яка склала 0,2%, а у обстежених із помірною формою ГХ УО ЛШ практично не змінювався, і при важкій формі ГХ він мав тенденцію до зниження (2,3%). Зміни хвилинного об'єму (ХО) ЛШ в процесі курсового лікування карведілолом у хворих із м'якою та помірною формами ГХ характеризувались тенденцією до його зниження (4,5% і 1,6%), а у хворих із важкою формою – до збільшення (1,7%). В контрольних групах хворих відмічались аналогічні зміни ХО ЛШ, які відповідно за формами ГХ становили 4,5%, 3,0% і 9,8%.

Покращання показників внутрішньосерцевої гемодинаміки проходило на фоні збільшення фракції викиду (ФВ) у всіх групах хворих (4,6%; 1,2%; 5,3%), яке в третій групі мало достовірний характер. В контрольних групах обстежених збільшення ФВ ЛШ становило відповідно по групах 2,4%; 1,8% і 2,0%.

Таблиця 1 - Зміни системної гемодинаміки під впливом карведілолу у хворих із гіпертонічною хворобою в процесі курсового лікування

Показник		М'яка ГХ (1-ша група)		Помірна ГХ (2-га група)		Тяжка ГХ (3-тя група)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1		2	3	4	5	6	7
ЧСС (за 1хв)	А	78,5±2,2	73,3±1,4*	79,1±2,0	76,3±1,4	88,5±2,5	79,8±2,4*
	Б	77,2±3,4	74,2±3,0	78,5±2,2	76,5±3,0	89,0±3,9	85,1±3,6
АТс (мм рт.ст.)	А	157,4±3,5	135,5±2,8*	175,0±5,4	144,6±9,5*	192,6±7,5	165,0±8,2*
	Б	156,5±3,0	140,2±2,4	173,6±6,4	149,8±5,0	190,5±10,4	170,8±10,2
АТд (мм рт.ст.)	А	98,2±2,9	85,4±3,3*	108,3±3,1	95,2±2,8*	115,9±3,7	107,3±2,8*
	Б	97,9±2,1	88,0±2,8	107,9±3,5	96,5±2,4	116,2±6,4	108,9±5,0
КДО (см <sup>3</sup> )	А	135,7±4,6	131,5±8,6	135,5±6,1	132,8±7,2	150,9±5,3	145,2±8,4
	Б	136,0±4,2	132,1±3,3	137,4±5,9	134,8±6,3	151,4±6,8	145,9±10,2
КСО (см <sup>3</sup> )	А	50,4±2,0	45,0±1,8	54,2±3,2	50,8±4,0	82,9±3,6	70,2±3,1*
	Б	49,8±3,5	46,4±2,5	53,8±4,2	51,5±3,1	83,4±4,3	78,9±5,0
УО (см <sup>3</sup> )	А	85,2±3,1	87,3±2,2	81,2±3,5	83,2±6,0	67,9±2,5	74,5±2,1*
	Б	84,9±4,8	85,1±6,3	83,5±4,7	83,5±6,9	68,1±4,6	66,5±3,8
ФВ (%)	А	63,1±1,2	66,0±1,2	60,8±3,9	61,9±1,6	45,3±1,9	47,7±2,2*
	Б	62,5±2,9	64,0±4,3	61,0±4,1	62,1±3,5	44,9±3,2	45,8±2,5
ХО (л/хв)	А	6,7±0,1	6,4±0,1	6,4±0,1	6,3±0,2	6,0±0,2	6,1±0,3
	Б	6,6±0,1	6,3±0,1	6,6±0,2	6,4±0,1	6,1±0,1	6,7±0,1
ЗПСО (д. с. см <sup>-5</sup> )	А	1769,5± ±104,5	1419,8± ±122,3*	1992,8± ±120,3	1612,3± ±106,1*	2695,3± ±118,2	1841,2± ±110,5*
	Б	1832,2± ±122,9	1475,2± ±108,6	1984,5± ±116,8	1626,7± ±113,5	2768,5± ±123,1	2236,1± ±105,1
Vcf <sup>-1</sup>	А	1,21±0,01	1,22±0,01	1,14±0,01	1,18±0,02	1,12±0,01	1,14±0,01
	Б	1,21±0,01	1,22±0,02	1,14±0,02	1,17±0,02	1,09±0,01	1,10±0,02
ММ (г)	А	145,8±3,5	145,0±4,5	169,5±7,4	163,0±9,5	210,6±5,5	189,8±12,4
	Б	146,4±5,1	146,0±5,2	168,9±8,1	165,8±8,6	211,3±8,4	197,9±11,5

Примітка. А – хворі, до комплексу лікування яких входив карведілол; Б - хворі, до комплексу лікування яких карведілол не входив; \* - розбіжності достовірні до даних до лікування

Зростання ФВ ЛШ супроводжувалось тенденцією до зростання швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда (Vcf<sup>-1</sup>), яке у хворих із м'якою формою ГХ становило 0,8% (контроль – 0,8%); у хворих із помірною і важкою формами відповідно – 3,5% і 1,8% (контроль – 2,6% і 0,9%).

Таким чином, збільшення ефективності лівошлуночкових скорочень при курсовому лікуванні карведілолом, незважаючи на властивий даній групі препаратів негативний інотропний ефект, мало, напевно, опосередкований характер внаслідок вираженої антигіпертензивної дії і зниження післянавантаження. Так, загальний периферійний судинний опір (ЗПСО) на фоні лікування карведілолом у осіб із м'якою формою гіпертонічної хвороби достовірно знижувався, що становило 19,8%. У хворих із помірною і важкою формами ГХ також відмічалось достовірне зниження ЗПСО (відповідно – 19,1% і 31,7%), а в контрольних групах його динаміка мала менш виражений характер (відповідно по групах – 19,5%; 18,0%; 19,2%).

Курсове лікування карведілолом супроводжувалося і тенденцією до зменшення маси міокарда (ММ) ЛШ, що було обумовлено, напевно, бета-адреноблокуючим і периферійним вазодилатуючим ефектами. Так, у осіб із м'якою формою ГХ ММ ЛШ зменшувалася на 0,5% (контроль – 0,2%), у обстежених із помірною формою – на 3,8% (контроль – 1,8%) і у хворих із важкою формою – на 9,9% (контроль – 6,3%).

Таким чином, у процесі комплексної терапії, до складу якої входив карведілол, хворих із м'якою, помірною і важкою формами ГХ відмічався більш виражений позитивний вплив на гемодинаміку порівняно із контрольними групами хворих, до комплексу лікування яких карведілол не входив.

Побічні ефекти карведілолу траплялися лише в окремих хворих і проявлялися головним болем (два хворих), слабкістю (один), запамороченням (чотири), брадикардією (два).

#### ВИСНОВКИ

- 1 Карведілол в процесі курсового лікування сприяє більш вираженому збільшенню серцевого викиду, підвищенню ефективності лівошлуночкових скорочень і зниженню маси міокарда ЛШ.
- 2 Входження до комплексної терапії карведілолу суттєво підвищує ефективність лікування хворих із усіма формами ГХ.

#### SUMMARY

*The effect of carvedilol on the state of systemic hemodynamic was studied in 36 patients with various forms of hypertensive disease. Conducted investigations had showed expressed increase in heart ejection fraction, lowering of left ventricular myocardial mass and total peripheral vascular resistance, mediated elevation of efficacy of left ventricular contractions. The therapy of carvedilol in comparison with control groups was resulted mor efficacy of treatment in patients with mild, moderate and severe hypertension.*

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. – М., 1997. - 400с.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н., Александрия Л.Г. Карведилол в лечении среднетяжелой эссенциальной гипертонии // Клин. фармакол. и терапия.-1998.- №3.- С.35-38.
3. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: Практ. руководство в 3 т. - Мн.: Выш. шк.; Витебск: Белмедкнига, 1997.- Т.3, Кн.1. - 464с.
4. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия.- Киев: Морин. - 2001.-527с.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Роль нейрогуморального антагониста карведилола в лечении сердечной недостаточности // Кардиология. - 2000. - №12. -С.105-109.
6. Possible involvement of stress-activates protein kinase signaling pathway and fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion-induced cardio-myocyte apoptosis by carvedilol // Yue Tian-Li, Ma Xin-Liang, Wang Xinkang et al. /Circ. Res.- 1998.-V.3. - P.166-174.
7. Evaluation of intrinsic sympathomimetic activity of bucindolol and carvedilol in rat heart // Willette Robert N., Mitchell Marcus P., Ohltein Eliot H. et al./ Pharmacology.-1998.-V.1.-P.30-36.
8. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Сравнительная эффективность основных групп гипотензивных средств у больных артериальной гипертонией // Кардиология.-1999.-№9.- С.23-30.
9. Potentiation of natriuretic peptide action by the  $\beta$ -adrenergic blocker carvedilol in hypertensive rats: A new antihypertensive mechanism // Yoshimoto Takanobu, Naruse Mitsuhide, Tanabe Akiyo et al. / Endocrinology.- 1998.- V.1.-P. 81-88.
10. Ghali Jalal K. Carvedilol and dose-related improvements in left ventricular function //Circulation.-1997.-V.8.- P2743-2744.

*Надійшла до редколегії 14 квітня 2003р.*