

## Эффективность антигипертензивных препаратов с вазодилатирующим действием в зависимости от статуса курения

Федоришина О. В., Протасов К. В., Дзизинский А. А.

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»  
Минздрава России. Иркутск, Россия

**Цель.** Сравнить антигипертензивную эффективность карведилола, небиволола и амлодипина у курящих и некурящих больных артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** Обследованы 130 пациентов с АГ 1–2 степени в возрасте 30–55 лет, рандомизированных в группы приема карведилола (n=56), небиволола (n=44) и амлодипина (n=30). Каждая группа была разделена на подгруппы курящих и некурящих (или экс-курильщиков >1 года) пациентов. Исходно и через 8 нед. лечения оценивали и сравнивали динамику офисного артериального давления (АД), параметров суточного мониторирования АД (СМАД) и спирометрии в каждой подгруппе.

**Результаты.** По окончании 8-недельного срока вмешательства офисное АД снизилось достоверно и в одинаковой степени во всех подгруппах. По данным СМАД на фоне приема карведилола динамика АД у курящих пациентов, в отличие от некурящих, отсутствовала. При приеме небиволола среднесуточное систолическое АД (САД) у курильщиков также не снижалось, однако уменьшалось среднесуточное и среднедневное диастолическое АД (ДАД), а также вариабельность САД и ДАД. Амлодипин одинаково хорошо снижал среднесуточное АД у курящих (в среднем, на 10,0/8,0 мм рт.ст.) и у некурящих больных АГ (на 11,3/6,5 мм рт.ст.). Аналогичная

динамика отмечена для среднедневного САД и ДАД и средненочного САД. В группе амлодипина функция внешнего дыхания у курильщиков не изменялась, в то время как прием  $\beta$ -адреноблокаторов приводил к ее ухудшению в подгруппах курящих: под влиянием карведилола достоверно снижался объем форсированного выдоха за первую секунду, а небиволола — объем форсированного выдоха за первую секунду, форсированная жизненная емкость легких и их отношение.

**Заключение.** У курящих больных АГ молодого и среднего возрастов по данным СМАД выявлено ослабление антигипертензивного эффекта карведилола для САД и ДАД и небиволола для САД. Отмечена высокая антигипертензивная эффективность амлодипина независимо от статуса курения. Это позволяет рекомендовать амлодипин как один из препаратов выбора у курящих больных АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, курение, карведилол, небиволол, амлодипин, суточное мониторирование артериального давления.

Поступила 07/08–2012

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 25–31

### Smoking status and effectiveness of antihypertensive vasodilating drugs

Fedorishina O. V., Protasov K. V., Dzizinskiy A. A.

Irkutsk State Medical Academy of Post-diploma Education. Irkutsk, Russia

**Aim.** To compare antihypertensive effectiveness of carvedilol, nebivolol, and amlodipine in smokers and non-smokers with arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** The study included 130 patients with Stage 1–2 AH, aged 30–55 years, who were randomised into three treatment groups: carvedilol (n=56), nebivolol (n=44), and amlodipine (n=30). Each group was also divided into two subgroups of smokers and non-smokers (never-smokers or ex-smokers who stopped smoking at least one year ago). At baseline and after 8 weeks of the treatment, the dynamics of office blood pressure (BP) levels, parameters of 24-hour BP monitoring, and lung function were compared across the subgroups.

**Results.** After 8 weeks of the treatment, office BP levels reduced significantly and comparably in all subgroups. According to the results of 24-hour BP monitoring, smokers from the carvedilol group did not demonstrate any marked BP dynamics, in contrast to their non-smoking peers. Smokers treated with nebivolol demonstrated no reduction in mean 24-hour levels of systolic BP (SBP), with some reduction in mean 24-hour and mean daytime levels of diastolic BP (DBP), as well as a decrease in SBP and DBP variability. Amlodipine effectively reduced

mean 24-hour BP levels in both smokers (by 10,0/8,0 mm Hg) and non-smokers (by 11,3/6,5 mm Hg), with similar dynamics of mean daytime SBP and DBP and mean nighttime SBP. Lung function parameters in smokers receiving amlodipine did not change, while the  $\beta$ -adrenoblocker treatment negatively affected these parameters in smokers. In the carvedilol group, smokers demonstrated a significant reduction in FEV1; in the nebivolol group, FEV1, FLC, and their ratio significantly decreased in smokers.

**Conclusion.** In young and middle-aged smokers with AH, antihypertensive effects, as assessed with the 24-hour BP monitoring, were weaker for carvedilol (SBP and DBP) and nebivolol (DBP). Amlodipine was highly effective in both smokers and non-smokers. Therefore, amlodipine could be recommended as one of the first-choice medications for smoking patients with AH.

**Key words:** arterial hypertension, smoking, carvedilol, nebivolol, amlodipine, 24-hour blood pressure monitoring.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 25–31

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (902) 176-84-46

E-mail: olff@mail.ru

[Федоришина О. В. — ассистент кафедры терапии и кардиологии, Протасов К. В. — д.м.н., профессор кафедры терапии и кардиологии, Дзизинский А. А. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН].

Несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении, артериальная гипертензия (АГ), по-прежнему, остается заболеванием, определяющим высокую смертность и инвалидизацию лиц трудоспособного возраста [1]. Важным аспектом проблемы является поиск оптимальных путей лечения АГ в различных клинических ситуациях. В литературе имеются сведения о снижении эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) у курящих пациентов с АГ [2, 3]. Это было подтверждено в российском многоцентровом исследовании ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений артериальной Гипертензии), по результатам которого степень снижения АД у курящих была достоверно меньше, чем у некурящих [4]. В основе этого негативного эффекта у курящих пациентов лежат две причины: активация симпатoadrenalной

системы (САС) и развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). Это вызывает склонность к вазоспазму и увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), что и повышает АД [5]. Следовательно, препараты, обладающие симпатолитическим действием, например,  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), и корригирующие ЭД, могли бы иметь преимущество у курящих пациентов с АГ. Между тем известно, что неселективные  $\beta$ -АБ, блокируя  $\beta_2$ -адренорецепторы, способствуют возникновению вазоконстрикции и парадоксальному повышению АД во время курения, а  $\beta_1$ -селективные препараты не оказывают существенного влияния на сосудистый тонус [6]. В настоящее время в арсенале клиницистов имеются эффективные препараты с вазодилатирующими свойствами. Среди них —  $\beta$ -АБ нового поколения небиволол

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика подгрупп

Показатель (М±у)	Карведилол (n=56)		Небиволол (n=44)		Амлодипин (n=30)	
	курящие	некурящие	курящие	некурящие	курящие	некурящие
Пол (мужчин/женщин)	6/5	13/32	8/4	10/22	4/5	9/12
Возраст, лет	45,3±6,0	46,5±6,1	42,3±7,5	46,3±7,3	45,4±7,6	47,3±5,4
Стаж курения	22,5±8,8	-	26,2±6,9	-	17,0±13,7	-
Показатель «пачко-лет»	24,1±24,9	-	21,0±10,5	-	11,2±14,3	-
Длительность АГ, лет	8,2±8,9	8,4±6,4	4,9±7,7	7,3±7,2	3,4±3,1	6,8±7,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,9±5,5	31,2±4,5	26,8±4,4	31,5±6,2	29,8±4,2	31,4±4,6
САД оф., мм рт.ст.	150,4±13,1	149,0±13,3	147,3±7,2	149,4±11,0	149,6±17,2	156,8±14,7
ДАД оф., мм рт.ст.	96,7±6,0	98,3±7,0	93,3±7,8	93,4±7,4	93,1±7,5	101,0±8,9
ЧСС оф., уд./мин	81,1±11,6	80,4±8,8	80,0±10,5	74,9±12,7	76,0±12,2	74,0±10,2

Примечание: все  $p > 0,05$ ; оф. — офисное значение.

Таблица 2

Параметры гемодинамики и ФВД на фоне приема карведилола

Показатель (М±у)	Карведилол (n=56)			
	курящие (n=11)		некурящие (n=45)	
	исходно	8 нед.	исходно	8 нед.
	1	2	3	4
САД оф., мм рт.ст.	150,4±13,1	120,5±14,1*	149,0±13,3	124,4±12,4#
ДАД оф., мм рт.ст.	96,7±6,0	80,9±8,9*	98,0±7,0	81,1±6,5#
ЧСС оф., уд./мин	81,1±11,6	68,4±7,9*	80,4±8,8	67,0±8,2#
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	131,6±10,8	126,9±6,6	131,5±11,0	121,7±9,4#
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	82,9±7,3	79,5±5,6	82,0±8,0	74,6±5,7#
ЧСС <sub>24</sub> , уд./мин.	81,8±8,5	74,4±6,8*	80,5±7,3	73,6±7,5#
ВарСАД-24	14,5±2,3	13,9±3,0	16,2±3,0	14,3±2,6#
ВарДАД-24	11,6±1,7	11,3±2,3	12,4±2,0	11,2±2,2#
САД д, мм рт.ст.	138,7±11,3	133,2±8,6	138,5±10,9	126,8±9,3#
ДАД д, мм рт.ст.	88,5±8,2	84,4±7,0*	88,0±7,9	79,4±6,1#
САД н, мм рт.ст.	115,6±11,9	112,3±6,2	117,8±12,3	111,6±11,5#
ДАД н, мм рт.ст.	70,0±7,7	67,9±5,1	70,4±9,0	65,1±6,7#
ОФВ1, % от должных величин	100,1±9,8	98,6±10,7*	108,1±19,7	108,9±20,1
ФЖЕЛ, % от должных величин	106,0±11,1	106,6±11,4	109,9±20,3	113,0±21,0
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	99,4±5,9	96,6±8,3	108,8±6,8	101,8±6,5

Примечание: 24 — среднесуточные значения; д — среднедневные значения; н — средненочные значения; Вар — вариабельность АД;

\* —  $p_{1-2} < 0,05$ ; # —  $p_{3-4} < 0,01$ ; оф. — офисные значения.

и карведилол, а также амлодипин — антагонист кальция дигидропиридинового ряда (ДАК) третьего поколения с прямым расслабляющим воздействием на гладкие мышцы сосудов. Общей чертой перечисленных лекарственных средств является вазодилатация, однако механизмы влияния на сосудистый тонус различаются. Прямых сравнительных исследований эффективности вышеуказанных препаратов у больных АГ в зависимости от статуса курения ранее не проводилось.

Это определило цель исследования — сравнить антигипертензивную эффективность карведилола, небиволола и амлодипина у курящих и некурящих больных АГ молодого и среднего возрастов.

## Материал и методы

По своей структуре это проспективное исследование по методу параллельных групп. Каждый пациент перед включением в исследование давал письменное информированное согласие. Исследование было одобрено Этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

Обследованы 130 пациентов в возрасте 30–55 лет. Критериями включения были наличие АГ 1–2 степеней (ст.) согласно классификации РМОАГ/ВНОК, 2010 [7]. В исследование не включали больных с симптоматической АГ, сахарным диабетом, ассоциированными с АГ сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), аритмиями, требующими медикаментозной терапии, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса (ФК) NYHA, гиперкреатининемией  $>133$  мкмоль/л для мужчин и  $>124$  мкмоль/л для женщин.

За 3–10 сут. до начала исследования (не менее чем на пять периодов полувыведения препаратов) отменялась предшествующая АГТ. По окончании «отмывочного» периода больных рандомизировали методом конвертов в группы (гр.) приема карведилола ( $n=56$ ), небиволола ( $n=44$ ) и амлодипина ( $n=30$ ). Различия в численности групп обусловлены наличием основной гр. (ОГ) (прием карведилола) и гр. сравнения (ГС) (небиволола и амлодипина). Каждая гр. была разделена по статусу курения на 2 подгруппы: I — активно курящие пациенты, II — некурящие и экс-курильщики  $>1$  года. Курящими считались лица, выкуривающие в день не менее 1 сигареты или папиросы. Рассчитывали показатель «пачко-лет» [8], учитывали стаж курения. Исходно проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) (Cardio Tens-01, «Meditech», Венгрия) с интервалом измерений 15 мин днем и 30 мин ночью. Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали с помощью спирографа («MicroLab», Великобритания) по стандартной методике с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), индекса Тиффно — отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

Препараты назначали в следующей стартовой дозе: карведилол (Акридилол®, «Акрихин», Россия) 25 мг/сут. (по 12,5 мг в 9 и 21 ч), небиволол (Небилет®, «Берлин Хеми», Германия) и амлодипин (Нормодипин®, «Гедеон Рихтер», Венгрия) — по 5 мг/сут. в 9 ч, независимо от приема пищи.

Через каждые 2 нед. контролировали АД, ЧСС, регистрировали нежелательные лекарственные явления

# НОРМОДИПИН®

## АМЛОДИПИН

Таблетки по 5 мг и 10 мг №30

## Грамотный выбор — гарантия успеха в лечении

- Самый назначаемый европейский амлодипин в России<sup>1</sup>
- Эффективен при артериальной гипертензии, стабильной и вазоспастической стенокардии<sup>2</sup>
- Доверие врачей подтверждено 10-летним опытом успешного применения в России<sup>1,3</sup>



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8, Тел.: (495) 987-1555, Факс: (495) 987-1556, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Таблица 3

Параметры гемодинамики и ФВД на фоне приема небиволола

Показатель (М±у)	Небиволол (n=44)			
	Курящие (n=12)		Некурящие (n=32)	
	исходно	8 нед.	исходно	8 нед.
	1	2	3	4
САД оф., мм рт.ст.	147,3±7,2	120,7±11,5*	149,4±11,0	123,5±12,7#
ДАД оф., мм рт.ст.	93,3±7,8	82,0±8,3*	93,4±7,4	80,4±7,3#
ЧСС оф., уд/мин.	80,0±10,5	67,7±7,1*	74,9±12,7	65,8±9,0#
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	133,1±5,5	126,8±10,4	133,0±11,1	121,3±10,7#
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	82,1±5,5	75,6±4,6*	80,0±7,1	72,4±6,4#
ЧСС <sub>24</sub> , уд/мин.	84,8±4,3	72,5±5,7*	80,3±7,7	70,7±6,8#
ВарСАД-24	14,5±1,6	12,9±1,2*	15,5±4,2	12,3±2,1#
ВарДАД-24	11,8±1,2	10,1±1,4*	10,5±2,2	9,7±1,7
САД д, мм рт.ст.	139,3±5,9	132,4±10,2	139,1±13,4	127,7±12,2#
ДАД д, мм рт.ст.	87,4±5,3	80,2±4,7*	85,1±7,6	77,2±6,6#
САД н, мм рт.ст.	121,1±5,2	115,1±10,9	121,6±11,0	111,1±10,7#
ДАД н, мм рт.ст.	72,1±6,5	66,4±5,4	70,6±9,9	63,4±7,1
ОФВ1, % от должных величин	100,8±23,5	97,0±22,7*	98,4±17,6	98,4±19,5
ФЖЕЛ, % от должных величин	110,0±14,2	107,8±13,3*	105,1±11,7	106,0±12,6
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	94,2±14,5	92,2±14,5*	97,9±10,7	96,9±11,6

Примечание: 24 — среднесуточные значения; д — среднедневные значения; н — средненочные значения; Вар — вариабельность АД; оф. — офисные значения; \* —  $p_{1-2} < 0,05$ ; # —  $p_{3-4} < 0,001$ .

(НЛЯ). В случае недостижения целевого уровня офисного АД <140/90 мм рт.ст. через 2 нед. лечения, дозы препаратов увеличивали вдвое — карведилол до 50 мг/сут., небиволол и амлодипин — до 10 мг/сут. Через 4 нед., у не достигших целевого уровня АД, к терапии добавляли индапамид-ретард в дозе 1,5 мг/сут., после чего лечение продолжали до 8 нед. По окончании 8-недельного курса повторно осуществляли СМАД и спирометрию.

Оценивали и сравнивали динамику параметров СМАД и спирометрии в подгруппах. Использовали критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, Краскала–Уоллиса,  $\chi^2$  для непараметрических данных. Средние величины отображали в виде среднего арифметического (М) с указанием стандартного отклонения (σ). Применяли пакет прикладных программ «Statistica 7.0» («Statsoft», США).

## Результаты

Подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ, индексу массы тела (ИМТ), систолическому АД (САД), диастолическому АД (ДАД) и ЧСС. Подгруппы курящих пациентов не отличались по показателю «пачко-лет» и стажу курения (таблица 1).

Исходные показатели СМАД и ФВД (приведены в таблицах 2, 3, 4) в подгруппах также не различались.

К окончанию 8-недельного периода средняя курсовая доза карведилола в подгруппе курильщиков составила 33,0±17,7 мг/сут., в подгруппе некурящих — 32,8±16,0 мг/сут. ( $p > 0,05$ ), комбинация карведилол+индапамид использовалась у 3 (27%) пациентов и у 13 (29%) пациентов, соответственно.

Доза небиволола в подгруппе курильщиков составила 5,8±2,0 мг/сут., у некурящих — 5,2±2,1 мг/сут.

( $p > 0,05$ ), комбинация небиволол+индапамид использовалась в 2 (17%) и 8 (25%) случаях, соответственно.

Средняя доза амлодипина у курильщиков достигла 6,1±2,2 мг/сут., у некурящих — 6,9±2,8 мг/сут. ( $p > 0,05$ ), комбинация амлодипин+индапамид назначена 2 (22%) и 11 (52%) пациентам, соответственно.

К концу 2-месячного курса лечения карведилолом, небивололом и амлодипином целевого уровня АД (<140/90) достигли 40 (71,4%), 31 (70,4%) и 20 (64,7%) пациентов соответствующих гр. ( $p > 0,05$ ), среднесуточное АД по данным СМАД ниже порогового уровня (<125/80) выявлено у 31 (55,4%), 23 (52,3%) и 16 пациентов (53,3%), соответственно ( $p > 0,05$ ).

В таблицах 2, 3, 4 представлены показатели офисного АД, СМАД и спирометрии у пациентов подгрупп исходно и на фоне приема препаратов.

Во всех подгруппах достоверно уменьшилось офисное САД и ДАД. В гр. β-АБ произошло значимое урежение ЧСС как у курильщиков, так и у некурящих пациентов. По данным СМАД динамика АД в изучаемых подгруппах различалась. При приеме карведилола у некурящих пациентов достоверно снижались среднесуточное, среднедневное и средненочное САД, ДАД, ЧСС, среднесуточная вариабельность САД и ДАД. Аналогичные изменения прослеживаются и у некурящих лиц гр. небиволола, за исключением вариабельности ДАД.

В то же время у курящих пациентов гр. карведилола отсутствовала динамика среднесуточных, средненочных показателей САД и ДАД, среднедневного САД, среднесуточной вариабельности АД.

Таблица 4

## Параметры гемодинамики и ФВД на фоне приема амлодипина

Показатель (М±у)	Амлодипин (n=30)			
	курящие (n=9)		некурящие (n=21)	
	исходно	8 нед.	исходно	8 нед.
	1	2	3	4
САД оф., мм рт.ст.	149,6±17,2	126,7±11,0*	156,8±14,7	129,5±10,9#
ДАД оф., мм рт.ст.	93,1±7,5	83,1±5,2*	101,0±8,9	86,5±6,1#
ЧСС оф., уд/мин.	76,0±12,2	72,3±6,7	74,0±10,2	71,1±11,5
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	135,5±10,7	127,0±9,8*	136,0±9,3	123,7±8,2#
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	84,1±6,8	76,9±6,3*	86,0±6,2	78,6±4,5#
ЧСС <sub>24</sub> , уд/мин.	76,0±6,7	76,4±6,9	76,5±8,4	76,4±8,6
ВарСАД-24	15,0±3,7	15,4±4,4	15,7±3,2	13,9±2,0
ВарДАД-24	10,8±1,7	11,3±2,2	11,8±2,7	11,2±2,1
САД д, мм рт.ст.	141,7±11,0	133,8±9,9*	142,4±9,7	130,4±8,9#
ДАД д, мм рт.ст.	89,4±7,5	81,7±5,5*	91,5±6,9	84,5±5,2#
САД н, мм рт.ст.	124,5±11,4	115,0±11,4*	122,1±11,6	110,9±9,0#
ДАД н, мм рт.ст.	74,8±7,2	68,4±8,6	74,0±7,9	67,2±4,5#
ОФВ <sub>1</sub> , % от должных величин	105,1±15,1	108,4±16,5	107,1±14,3	109,3±13,8
ФЖЕЛ, % от должных величин	108,6±13,8	109,9±15,4	110,4±15,2	112,3±14,7
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	100,9±9,5	103,0±8,5	101,8±5,1	102,6±5,7

Примечание: \* —  $p_{1-2} < 0,05$ ; # —  $p_{3-4} < 0,001$ ; остальные  $p > 0,05$ ; 24 — среднесуточные значения; д — среднедневные значения; н — средненочные значения; Вар — вариабельность АД; оф. — офисные значения.

Таблица 5

## Сравнительный анализ динамики АД в исследуемых подгруппах

Показатель	Карведилол (n=56)		Небиволол (n=22)		Амлодипин (n=30)	
	Δ 8 нед.		Δ 8 нед.		Δ 8 нед.	
	курящие (n=11)	некурящие (n=45)	курящие (n=12)	некурящие (n=32)	курящие (n=9)	некурящие (n=21)
	1	2	3	4	5	6
САД оф., мм рт.ст.	-30,0	-22,0	-29,0	-28,0	-20,0	-28,0
ДАД оф., мм рт.ст.	-20,0	-18,0	-10,0	-13,0	-10,0	-12,0
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	-3,8	-10,1	-6,7	-12,6	-10,0	-11,3
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	-4,1	-7,0	-4,6	-7,7	-8,1	-6,5
САД д, мм рт.ст.	-2,7	-11,5*	-8,8	-13,7	-8,3	-11,3
ДАД д, мм рт.ст.	-2,7	-6,8#	-6,4	-8,3	-8,8	-6,5
САД н, мм рт.ст.	-3,6	-5,7	-4,3	-9,8 ¥	-9,5	-10,4
ДАД н, мм рт.ст.	-3,9	-4,0	-1,6	-7,1	-7,7	-6,4

Примечание: \* —  $p_{1-2} = 0,04$ ; # —  $p_{1-2} = 0,02$ ; Δ —  $p_{2-4} = 0,01$ ; 24 — среднесуточные значения; д — среднедневные значения; н — средненочные значения; Вар — вариабельность АД; оф. — офисные значения.

У курящих больных, принимавших небиволол, среднесуточное и среднедневное САД, САД и ДАД ночью также не изменились.

Амлодипин, в отличие от карведилола и небиволола, независимо от статуса курения достоверно снижал среднесуточные и среднедневные показатели АД и не влиял на ЧСС.

Суточный ритм АД, определяемый по суточному индексу, в подгруппах не изменялся.

В гр. карведилола у курильщиков снизилась ОФВ<sub>1</sub>, а в гр. небиволола — ОФВ<sub>1</sub> и, в меньшей степени, ФЖЕЛ, в результате чего уменьшался индекс Тиффно. Однако эти изменения не выходили за пределы нормальных показателей ФВД. Амлодипин не влиял на ФВД.

Выраженность сдвигов гемодинамики на фоне приема изучаемых препаратов отражена в таблице 5.

Как оказалось, офисное АД снижалось в одинаковой степени и независимо от статуса курения. Отмечена достоверно меньшая эффективность карведилола по снижению среднедневного АД у курящих, по сравнению с некурящими, и средненочного САД у некурящих, по сравнению с гр. небиволола.

НЛЯ при лечении карведилолом и небивололом не было. В гр. амлодипина отмечен НЛЯ в виде отеков нижних конечностей у 3 (10%) пациентов, в связи с чем доза препарата была уменьшена.



## Обсуждение

В работе впервые проведен сравнительный анализ антигипертензивного эффекта различных препаратов с вазодилатирующим действием у курящих и некурящих больных АГ. Поводом для проведения исследования явились данные литературы о снижении эффективности АГТ у курильщиков [2, 3].

Результаты показали, что все препараты в одинаковой степени снижали офисное АД у курящих и некурящих пациентов. Этот факт находит отражение в работах других авторов [9]. ЧСС закономерно урежалась под влиянием  $\beta$ -АБ независимо от статуса курения.

В то же время анализ параметров СМАД выявил меньшую антигипертензивную эффективность  $\beta$ -АБ у курящих пациентов, по сравнению с некурящими. В наибольшей степени это проявилось в гр. карведилола: прием препарата в течение 2 мес. практически не влиял на уровень АД у курильщиков, за исключением среднедневного ДАД. Гипотетически карведилол — неселективный  $\beta$ -АБ с  $\alpha_1$ -адреноблокирующей активностью — должен предотвращать вазоконстрикцию артерий в условиях стресса и во время курения и поэтому расценивается некоторыми авторами как  $\beta$ -АБ выбора для лечения АГ и сердечной недостаточности (СН) у злостных курильщиков [6]. Полученные результаты свидетельствуют об обратном. Несмотря на то, что произошло снижение симпатической активации согласно динамике ЧСС, у курящих пациентов этот эффект препарата оказался недостаточным. В значительной мере это может быть связано с неполной блокадой  $\alpha$ -адренорецепторов.

Несколько неожиданным явился факт недостаточной эффективности небиволола у курящих, который также не влиял на уровень САД, однако снижал среднесуточное и среднедневное ДАД, среднесуточную вариабельность САД и ДАД. Механизм действия препарата заключается, помимо селективной блокады  $\beta_1$ -рецепторов, в модуляции синтеза оксида азота (NO) эндотелием сосудов, что приводит к физиологической вазодилатации [10]. Полученные данные противоречат некоторым исследованиям, где антигипертензивная эффективность небиволола не зависела от статуса курения [11, 12]. Известно, что гипоксия и курение снижают синтез NO [13]. Можно предположить, что в условиях истощения NO-продуцирующей функции эндотелия у курильщиков вазодилатирующий эффект небиволола может ослабевать. Следует, однако, заметить, что лечение небивололом, в отличие от группы карведилола, сопровождалось снижением суточной вариабельности АД. Данный факт можно объяснить более длительным и стойким антигипертензивным действием препарата.

Интереса заслуживает выявленное отсутствие параллелизма в динамике офисного (достоверно

снизилось) и среднесуточного (не снижалось) САД у курильщиков, принимавших  $\beta$ -АБ. Создается впечатление, что при офисном измерении имеет место псевдонормализация АД, т.к. пациенты во время приема не курят, и АД-повышающие краткосрочные эффекты курения в момент измерения АД отсутствуют. При СМАД курение может совпадать по времени с измерением АД, что вызывает его повышение. Создается впечатление, что у курильщиков, принимающих  $\beta$ -АБ, чаще встречается изолированная амбулаторная гипертензия [7]. Это может потребовать более тщательного контроля АД с применением СМАД.

В литературе встречаются противоречивые данные об эффективности амлодипина у больных АГ в зависимости от статуса курения. В одних исследованиях выявлено статистически значимое снижение САД и ДАД у курящих и некурящих пациентов [14], в других — только у некурящих [15]. Результаты настоящей работы убедительно продемонстрировали наилучший среди изученных препаратов антигипертензивный эффект амлодипина (Нормодипина) у курящих. Этот факт может быть обусловлен иным механизмом вазодилатации, не зависящим от состояния САС и мало зависящим от функции эндотелия. На фоне приема Нормодипина не изменялась ФВД, тогда как использование карведилола и небиволола у курильщиков сопровождалось снижением бронхиальной проходимости, хотя и в пределах нормальных значений. Умеренные бронходилатирующие свойства амлодипина, приводящие к нормализации вентилиционно-перфузионных отношений, были описаны и ранее [16]. Это дает основания для широкого использования амлодипина не только у курильщиков, но и у больных АГ в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями. С другой стороны, амлодипин, позиционируемый, прежде всего как препарат для лечения АГ у пожилых, можно применять и у курящих пациентов молодого и среднего возрастов.

## Заключение

У курящих больных АГ по данным СМАД выявлено ослабление антигипертензивного эффекта карведилола для САД и ДАД и небиволола для САД. Этот феномен необходимо учитывать при использовании препаратов у курильщиков. Прием карведилола у курильщиков приводил к достоверному снижению ОФВ<sub>1</sub>, а небиволола — ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

Амлодипин был одинаково эффективен у курящих и некурящих пациентов с АГ по снижению САД и ДАД при отсутствии влияния на функцию внешнего дыхания. Это позволяет рекомендовать амлодипин (Нормодипин) как один из препаратов выбора для лечения курящих больных АГ.

## Литература

1. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The results of federal monitoring 2003–2010. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011;1:9–13. Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 1: 9–13).
2. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, et al. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and nonsmoking hypertensives. Circulation 1994; 90 (1): 248–53.
3. Journath G, Nilsson PM, Petersson U, et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment — a national study in Sweden. Blood Press 2005; 14 (3): 144–50.
4. Martsevich SYu, Shalnova SA, Deev AD, et al. PROLOG study: main results and guidance for further action. Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; 6:23–6. Russian (Марцевич С. Ю., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;6:23–6).
5. Nebieridze DV, Meliya A, Kulieva GR. Beta-adrenoblockers in clinical practice: is there any difference? Cardiovascular Therapy and Prevention 2007; 3:90–3. Russian (Небиеридзе Д. В., Мелия А., Кулиева Г. Р. Бета-адреноблокаторы в клинической практике: все ли они одинаковые? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 3:90–3).
6. Preobrazhensky DV, Sidorenko VA, Dedova IS, et al.  $\beta$ -Adrenoreceptor Blockers in the Treatment of Cardiovascular Diseases: The Place of Carvedilol. Kardiologiya 2006; 12:79–88. Russian (Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Дедова И. С. и др. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола. Кардиология 2006; 12: 79–88).
7. Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (the 4th rev.). System Hypertension 2010; 3:5–26. Russian (Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26).
8. Chuchalin AG. Chronic obstructive pulmonary disease: The Federal Program: Pract. Guideline for Physicians. Moscow: 2004. 61 p. Russian (Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: Федеральная программа: практ. рук. для врачей. М.: 2004. 61 с).
9. Vyssoulis GP, Marinakis AG, Aznaouridis KA, et al. The influence of antihypertensive therapy with the third generation of beta-blockers on endothelial function and prothrombotic status. The effects of smoking. Rus J Cardiol 2011; 2: 86–93. Russian (Виссулис Г. П., Маринакис А. Г., Азнауридис К. А. и др. Влияние антигипертензивной терапии бета-блокаторами третьего поколения на функцию эндотелия и протромботический статус. Эффекты курения. Российский кардиологический журнал 2011; 2: 86–93).
10. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. Blood Press 2004; 13 (suppl.1): 17–32.
11. McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the treatment of essential hypertension. A review. Drugs 1999; 57 (4):633–51.
12. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, et al. Effects of nebivolol on ambulatory blood pressure in smoker and non-smoker hypertensive patients. Am J Hypertens 2005; 18: 62A–3.
13. Ovcharenko SI, Litvinova IV. Is there limitations for administration of  $\beta$ -blockers in patients with IHD and / or essential hypertension and co-existing bronchoobstructive syndrome? Pulmonology 2009; 6:90–100. Russian (Овчаренко С. И., Литвинова И. В. Существует ли проблема применения  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией и сопутствующим бронхообструктивным синдромом? Пульмонология 2009; 6: 90–100).
14. Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, et al. Smoking and antihypertensive medication: interaction between blood pressure reduction and arterial stiffness. Hypertens Res 2005; 28 (8): 631–8.
15. Kara-Perz H, Kosicka T, Perz S. Is hypotensive effectiveness of amlodipine therapy in smokers connected with endothelin-1 (ET-1) concentration? Przegl Lek 2007; 64 (10): 703–5.
16. Williams DO, Barnes PJ, Vickers HP, et al. Effect of nifedipine on bronchomotor tone and histamine reactivity in asthma. BMJ 1981; 282: 348.