

М.И. Лутай, В.А. Слободской

Государственное учреждение «Национальный научный центр
«Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско»
Национальной академии медицинских наук Украины», Киев

Сравнительная характеристика влияния карведилола и атенолола на толерантность к физической нагрузке у больных со стабильной стенокардией напряжения

В исследовании оценены антиангинальная и антиишемическая эффективность, а также переносимость карведилола (25 мг 2 раза в сутки) по сравнению с атенололом (50 мг 2 раза в сутки) у пациентов со стабильной стенокардией. После 3-дневного периода «отмывания», в течение которого были отменены все антиангинальные препараты, за исключением нитроглицерина, выполнены тесты с дозированной физической нагрузкой. 34 пациента рандомизированы в параллельные группы лечения карведилолом или атенололом в пропорции 2:1. После 8 нед терапии тесты с дозированной физической нагрузкой выполнены повторно. Оба препарата продемонстрировали хорошую антиангинальную и антиишемическую активность. Выявлена тенденция к большей выраженности антиангинального и антиишемического эффекта карведилола (вероятно, благодаря его эндотелиопротекторным свойствам), не достигшая уровня статистической достоверности. В то же время побочные эффекты чаще отмечали в группе карведилола — возможно, за счет его вазодилатирующего влияния.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эндотелий, атеросклероз, карведилол.

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы — основная причина смертности взрослого населения большинства стран Европы. Кардиоваскулярная патология вносит весомый вклад в структуру причин потери трудоспособности и повышения расходов на здравоохранение.

В Украине сердечно-сосудистые заболевания также лидируют среди причин смертности (65,2%). В их структуре первое место (67,5%) принадлежит ИБС, одной из наиболее распространенных клинических форм которой (до 46% случаев) является стабильная стенокардия напряжения (СН). Развитие СН обусловлено несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его адекватной доставки. В Украине СН зарегистрирована у >3 млн человек, из них половина — лица трудоспособного возраста (Лутай М.И., Лысенко А.Ф., 2012).

Блокаторы β -адренорецепторов в течение многих лет с успехом применяют для лечения пациентов с ИБС. При стенокардии напряжения они оказывают отчетливое антиангинальное действие, повышают переносимость физической нагрузки и уменьшают выраженность ишемии миокарда, улучшают прогноз.

Карведилол обладает свойствами β - и α_1 -адреноблокатора. В ряде исследований продемонстрирована его высокая эффективность у больных с застойной сердечной недостаточностью и артериаль-

ной гипертензией (АГ) (Heber M.E. et al., 1987; Colucci W.S. et al., 1996). Исследования по изучению эффективности карведилола у больных с СН немногочисленны (Kaski J.C. et al., 1985; van der Does R. et al., 1999). В настоящее время нет четкого представления о том, обладает ли карведилол преимуществами при лечении этой категории больных.

Цель нашей работы — сравнительное изучение эффективности карведилола и атенолола у больных со СН.

Объект и методы исследования

В нашем исследовании приняли участие 38 пациентов (все мужчины) в возрасте 42–62 лет. Все они имели СН в течение предшествующих 3 мес. Перед началом исследования по крайней мере за 3 сут до первой пробы с дозированной физической нагрузкой (ДФН) отменяли все антиангинальные препараты (за исключением нитроглицерина). У всех пациентов получено информированное согласие. Главными критериями исключения были нестабильная стенокардия, брадикардия, синдром слабости синусового узла, инфаркт миокарда в предыдущие 3 мес, неконтролируемая АГ. В исследование включены больные с типичной стенокардией напряжения; у всех проведена проба с ДФН на велоэргометре. Критериями положительной пробы считали появление депрессии сегмента ST на 1 мВ продолжительно-

стью $\geq 0,08$ с. При отсутствии депрессии сегмента ST критерием прекращения нагрузки служил приступ стенокардии такой интенсивности, который в обычных условиях заставляет больного прибегнуть к его купированию сублингвальным приемом нитроглицерина. Максимальная суммарная выполненная работа исходно не превышала 100 Вт · мин.

Каждый пациент проходил клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. В начале исследования проведены два стандартизированных теста с ДФН. Расхождение между уровнями пороговой нагрузки составило $\leq 20\%$. Повторные тесты выполнены через 2 мес. Мы выбрали исходную мощность в 25 Вт с последующим ее увеличением на 25 Вт каждые 3 мин. Регистрацию артериального давления (АД) выполняли калиброванным сфигмоманометром с надувной манжетой до начала теста, в конце каждой ступени и поминутно в течение стадии восстановления. Автоматически регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Суммарную выполненную работу рассчитывали как произведение выполненной нагрузки (Вт) на время (мин).

У некоторых пациентов во время ДФН в конце исследования на фоне проводимой терапии не развивались стенокардия или депрессия сегмента ST. У них время до начала приступа стенокардии (депрессии сегмента ST) было заменено общим временем нагрузки. Повторные пробы с ДФН выполняли утром, через 2 ч после

приема предшествующей дозы препаратов и ≥ 4 ч после применения нитроглицерина.

В ходе исследования регистрировали частоту, интенсивность и продолжительность болевых приступов и сопутствующее применение нитроглицерина. Принимая во внимание тот факт, что боль имеет довольно большой компонент субъективности, этот параметр рассматривали как вторичный критерий эффективности. Критерием наличия антиангинального эффекта лекарственного средства является уменьшение количества принятых таблеток нитроглицерина в ≥ 2 раза.

Пациенты вели дневник учета приступов стенокардии и применения нитроглицерина. До и в процессе лечения отдельно рассчитывали количество приступов и принятых таблеток нитроглицерина в дневное и ночное время.

Пациенты в хронологическом порядке (по мере включения в исследование) рандомизированы на 2 группы: участники 1-й получали карведилол по 25 мг 2 раза в сутки, 2-й — атенолол по 50 мг 2 раза в сутки, при этом соотношение числа пациентов в группе карведилола и атенолола составило 2:1. В ходе исследования применяли препараты карведилола и атенолола различных производителей.

Статистическую обработку изученных показателей проводили методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Уровень статистической значимости был принят как $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Из 38 пациентов, включенных в исследование, 3 (группа карведилола) были исключены из-за развития побочных эффектов: артериальной гипотензии, слабости, головокружения. По этим же причинам исключен 1 больной из группы атенолола. Таким образом, 34 пациента приняли участие в исследовании и получали карведилол ($n=22$) или атенолол ($n=12$).

Основные параметры гемодинамики в исследуемых группах существенным образом не различались. На фоне терапии с применением карведилола отмечали снижение как систолического (в среднем $147 \pm 3,3$ до $132 \pm 3,6$ мм рт. ст.), так и диастолического АД (с $96 \pm 1,9$ до $84 \pm 2,9$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), а также снижение ЧСС (с $71,5 \pm 2,9$ до $59 \pm 2,5$ уд./мин). Подобным образом, но в несколько меньшей степени, эти показатели изменялись под действием атенолола.

В процессе лечения обоими препаратами наблюдали достоверное улучшение всех показателей переносимости физической нагрузки (табл. 1), при этом существенных различий выявлено не было. Отметим, что карведилол вызывал более выраженный прирост основных показателей нагрузочной пробы.

Суммарная выполненная работа увеличилась с 443 ± 44 до 723 ± 68 Вт · мин при лечении карведилолом ($p < 0,05$) и с 435 ± 38 до 670 ± 51 Вт · мин при лечении атенололом ($p < 0,05$). Различия между

группами не достигли уровня статистической значимости.

Время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм является наиболее объективным критерием положительного теста с ДФН. Увеличение времени до развития депрессии сегмента ST на ≥ 2 мин считается показателем наличия антиишемического эффекта исследуемого препарата.

Тенденция к несколько большему приросту времени педалирования отмечена у больных, получавших карведилол (с $8,9 \pm 1,4$ до $11,8 \pm 1,3$ мин; $p < 0,05$), по сравнению с группой атенолола (с $8,8 \pm 1,1$ до $11,2 \pm 1,2$ мин; $p < 0,05$). Различия между двумя группами не достигли уровня статистической значимости.

Уровень систолического АД на пике нагрузки снижался примерно в равной степени при лечении обоими препаратами (в среднем с $187,2 \pm 7,6$ до $171,3 \pm 5,1$ мм рт. ст. в 1-й и с $184,8 \pm 6,9$ до $173,1 \pm 6,2$ мм рт. ст. во 2-й группе). Сходным образом изменялись также показатели диастолического АД и ЧСС. Хотя разница параметров в сравниваемых группах не достигла статистической значимости, в группе карведилола отмечена тенденция к большей выраженности изменений.

При терапии карведилолом отмечено достоверное увеличение суммарной выполненной работы на $63,2\%$ (в группе атенолола — на $54,3\%$), времени выполнения нагрузки до появления депрессии сегмента ST и/или развития приступа стенокардии — на $32,5\%$ (в группе атенолола — на $27,2\%$).

Количество приступов стенокардии достоверно уменьшилось как в дневное, так и в ночное время, при терапии обоими препаратами (табл. 2).

Количество дневных приступов стенокардии уменьшилось с $2,1 \pm 1,9$ до $1,1 \pm 0,86$ в процессе лечения карведилолом и с $2,4 \pm 1,4$ до $1,3 \pm 0,6$ — в группе атенолола; количество ночных приступов стенокардии соответственно уменьшилось с $0,6 \pm 0,04$ до $0,2 \pm 0,03$ в процессе лечения карведилолом и с $0,8 \pm 0,05$ до $0,3 \pm 0,07$ — в группе атенолола. Аналогичным образом уменьшилось и количество принимаемого нитроглицерина. Применение нитроглицерина ночью стало спорадическим в обеих груп-

пах. Данные изменения достигли во всех случаях уровня статистической значимости в каждой группе, однако значимых различий между группами не выявлено.

В предыдущих работах показано, что карведилол проявляет высокую антиангинальную активность у больных острым инфарктом миокарда (Basu S. et al., 1997), улучшает систолическую и диастолическую функции левого желудочка и уменьшает его конечный диастолический объем (Lahiri A. et al., 1987). В то же время, по данным E.A. Rodrigues и соавторов (1986), по итогам тестов с ДФН эффективность карведилола сравнима с плацебо.

В нашем исследовании не удалось достичь статистически достоверных различий между исследуемыми группами, хотя выявлена тенденция к большей выраженности антиишемического эффекта у карведилола. Вероятно, это можно объяснить его антиоксидантными, вазодилаторными и вазопротекторными свойствами.

В настоящее время общепризнано, что один из наиболее важных механизмов, регулирующий тонус венечных артерий, связан с функцией эндотелия. Нами проведена оценка функции эндотелия плечевой артерии в указанных группах.

Средний диаметр плечевой артерии составил $4,2 \pm 0,3$ мм в группе карведилола и $4,4 \pm 0,2$ мм — в группе атенолола.

Исходная эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) также существенным образом не различалась в 1-й и 2-й группе: $4,55 \pm 0,6$ и $5,1 \pm 0,9\%$ соответственно. Такие показатели ЭЗВД подтверждают наличие дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС. Параметры эндотелийнезависимой дилатации (ЭНВД) (индуцированной нитроглицерином) составили $22,5 \pm 3,2$ и $26,1 \pm 2,8\%$ соответственно (табл. 3).

Через 2 ч после однократного применения карведилола и атенолола существенного влияния на выраженность дисфункции эндотелия не отмечено: ЭЗВД значимо не изменялась под воздействием как карведилола, так и атенолола ($p > 0,05$ в обоих случаях). Также не выявлено существенных изменений ЭНВД в обследуемых группах ($p > 0,05$ в обоих случаях) (табл. 4).

Применение карведилола в течение 2 мес привело к значимому увеличению

Таблица 1

Показатели велоэргометрии	Антиангинальная активность карведилола и атенолола по результатам велоэргометрии			
	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	60-е сутки	До лечения	60-е сутки
Суммарная выполненная работа, Вт · мин	443±44	723±68*	435±38	670±51*
Время выполнения нагрузки до появления депрессии сегмента ST и/или приступа стенокардии, мин	8,9±1,4	11,8±1,3*	8,8±1,1	11,2±1,2*
ЧСС до нагрузки, уд./мин	60,1±2,3	58,4±2,2	61,2±4,4	59,4±5,5
Пороговая ЧСС, уд./мин	120,4±4,3	110,8±3,4	118,8±5,1	111,3±6,5
Пороговое систолическое АД, мм рт. ст.	187,2±7,6	171,3±5,1	184,8±6,9	173,1±6,2
Пороговое диастолическое АД, мм рт. ст.	96,2±3,4	91,3±3,1	93,1±4,4	90,5±3,3

В табл. 1 и 2: * $p < 0,05$ для значений на 60-е сутки лечения (относительно исходных данных).

Таблица 2

Исследуемые показатели	Антиангинальная эффективность карведилола и атенолола			
	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	60-е сутки	До лечения	60-е сутки
Количество дневных приступов стенокардии	2,1±1,9	1,1±0,86*	2,4±1,4	1,3±0,6*
Количество ночных приступов стенокардии	0,6±0,04	0,2±0,03*	0,8±0,05	0,3±0,07*
Количество таблеток нитроглицерина в сутки	1,7±1,1	0,9±1,0*	2,2±0,9	1,1±0,5*

Таблиця 3 Исходные параметры вазодилатации плечевой артерии

Показатели	1-я группа	2-я группа
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	4,2±0,3	4,4±0,2
ЭЗВД, %	+4,55±0,6	+5,1±0,9
ЭНВД, %	+22,5±3,2	+26,1±2,8

Таблиця 4 Параметры вазодилатации плечевой артерии на фоне терапии

Показатели	1-я группа	2-я группа
ЭЗВД после однократного приема, %	4,4±0,8	4,7±1,0
ЭНВД после однократного приема, %	23,9±2,1	24,5±3,7
ЭЗВД после 2 мес терапии, %	7,7±0,8*	4,6±1,0
ЭНВД после 2 мес терапии, %	20,2±2,1	23,4±2,4

* $p < 0,05$ относительно исходных данных.

ЭЗВД в сравнении с исходными данными — с $4,55 \pm 0,6$ до $7,7 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$), в то время как в группе атенолола ЭЗВД увеличилась незначительно — до $4,6 \pm 1,0\%$. Показатели ЭНВД в конце курса терапии существенно не различались в обеих группах.

Эндотелий регулирует тонус сосудов, рост гладкомышечных клеток стенки, состояние гемостаза, участвует в процессах локального воспаления и поддержания окислительно-восстановительного потенциала. Регуляция тонуса клеток гладких мышц стенки сосудов происходит за счет секреции эндотелиоцитами сосудорасширяющих (оксид азота, простагландин, эндотелийзависимый гиперполяризующий фактор) и сосудосуживающих (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан) веществ. Сосудорасширяющие вещества препятствуют тромбообразованию на поверхности нормального эндотелия и ингибируют рост и пролиферацию гладкомышечных клеток. В ответ на повреждающее действие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, дислипидемия, АГ и др.) снижается способность эндотелия секретировать сосудорасширяющие вещества, а синтез факторов, повышающих тонус сосудов, возрастает. В частности, уменьшение высвобождения (или биодоступности) оксида азота в ответ на оксидативный стресс способствует развитию вазоспазма, тромбоза и играет ведущую роль в инициировании атеросклеротического процесса (Аметов А.С., Соловьева О.Л., 2011). Таким образом, препараты, обладающие свойствами эндотелиопротекторов, стимулируют выброс эндогенных вазодилаторов и подавляют синтез эндогенных вазоконстрикторов, что является одним из механизмов снижения потребности миокарда в кислороде.

Выводы

И карведилол, и атенолол повышают толерантность к физической нагрузке у больных со ССН. При этом выявлена тенденция к большей выраженности антиангинального и антиишемического эффекта карведилола, не достигшая уровня статистической достоверности.

Применение карведилола в течение 2 мес достоверно улучшает ЭЗВД плечевой артерии, прочие параметры функции эндотелия сравнимо изменяются под влиянием карведилола и атенолола.

Карведилол является эффективным и безопасным средством в лечении пациентов со ССН, эффективность и безопасность его сравнимы с таковой атенолола.

Список использованной литературы

- Аметов А.С., Соловьева О.Л. (2011) Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции. РМЖ (Русский медицинский журнал), 27 (http://www.rmj.ru/articles_7983.htm).
- Лутай М.И., Лысенко А.Ф. (2012) Улучшение прогноза у больных со стенокардией: модификация образа жизни, фармакотерапия. Укр. мед. часопис, 2(89): 45–50 (<http://www.umj.com.ua/article/27925>).
- Basu S., Senior R., Raval U. et al. (1997) Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. A placebo-controlled, randomized trial. *Circulation*, 96(1): 183–191.
- Colucci W.S., Packer M., Bristow M.R. et al. (1996) Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation*, 94(11): 2800–2806.
- Heber M.E., Brigden G.S., Caruana M.P. et al. (1987) Carvedilol for systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 59(5): 400–405.
- Kaski J.C., Rodriguez-Plaza L., Brown J., Maseri A. (1985) Efficacy of carvedilol (BM 14,190), a new beta-blocking drug with vasodilating properties, in exercise-induced ischemia. *Am. J. Cardiol.*, 56(1): 35–40.
- Lahiri A., Rodrigues E.A., Al-Khawaja I., Rafferty E.B. (1987) Effects of a new vasodilating beta-blocking drug, carvedilol, on left ventricular function in stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 59(8): 769–774.
- Rodrigues E.A., Lahiri A., Hughes L.O. et al. (1986) Antianginal efficacy of carvedilol, a beta-blocking drug with vasodilating activity. *Am. J. Cardiol.*, 58(10): 916–921.
- van der Does R., Hauf-Zachariou U., Pfarr E. et al. (1999) Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 83(5): 643–649.

Порівняльна характеристика впливу карведилолу і атенололу на толерантність до фізичного навантаження у хворих зі стабільною стенокардією напруження

М.І. Лутай, В.А. Слободський

Резюме. У дослідженні оцінено антиангінальну й антиішемічну ефективність,

а також переносимість карведилолу (25 мг 2 рази на добу) порівняно з атенололом (50 мг 2 рази на добу) у пацієнтів зі стабільною стенокардією. Після 3-денного періоду «відмивання», протягом якого були скасовані всі антиангінальні препарати, за винятком нітрогліцерину, виконали тести з дозованим фізичним навантаженням. 34 пацієнти рандомізовано в паралельні групи лікування карведилолом або атенололом у відношенні 2:1. Після 8 тиж терапії тести з дозованим фізичним навантаженням проведено повторно. Обидва препарати продемонстрували хорошу антиангінальну та антиішемічну активність. Виявлено тенденцію до більшої вираженості антиангінального й антиішемічного ефекту карведилолу (ймовірно, завдяки його ендотелиопротекторним властивостям), що не досягла рівня статистичної достовірності. Водночас побічні ефекти частіше відзначали у групі карведилолу — можливо, через його вазодилатуючий вплив.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ендотелій, атеросклероз, карведилол.

Comparative characteristics of the influence of carvedilol and atenolol on tolerance to physical testing in patients with coronary artery disease

M.I. Lutay, V.A. Slobodskoy

Summary. In our study, the safety and tolerability and the anti-anginal and anti-ischemic efficacy of carvedilol (25 mg twice daily) were assessed in comparison with atenolol (50 mg twice daily) in patients with stable angina. After 3-day run-in period, when all antianginal drugs except nitroglycerin had been cancelled, the symptom-limited bicycle ergometric exercise was performed. 34 patients were randomly allocated to the parallel groups of treatment with carvedilol or atenolol in proportion 2:1. After 8 weeks of therapy, a further exercise test was performed. Both drugs have shown good anti-anginal and anti-ischemic activity. A trend to greater anti-anginal and anti-ischemic effect of carvedilol (probably due to his endotelioprotective properties) did not reach statistical significance. The side effects were more frequent in the carvedilol group, perhaps due to its vasodilating effects.

Key words: coronary artery disease, endothelium, atherosclerosis, carvedilol.

Адрес для переписки:

Слободской Владимир Анатольевич
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии
имени академика Н.Д. Стражеско»
НАМН Украины»

Получено 07.09.2013