

# ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ С БИСОПРОЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И.Л. Запесочная<sup>1\*</sup>, А.Г. Автандилов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Нижневартовская городская поликлиника №2  
628624, Нижневартовск, ул. Мира, 79

<sup>2</sup> Российская медицинская академия последипломного образования  
123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

**Цель.** Оценить влияние 6-ти месячной комбинированной терапии амлодипином с бисопрололом на структурно-функциональное состояние миокарда у больных артериальной гипертензией (АГ), работающих на Крайнем Севере.

**Материал и методы.** 140 больных АГ, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра, разделены на две группы в зависимости от трудового графика их работы. Первая группа (n=72) – лица, работающие только в дневную смену; вторая группа (n=68) – работающие посменно. Всем пациентам назначена комбинированная терапия амлодипином с бисопрололом. Эхокардиографию проводили исходно, через 12 нед и через 6 мес терапии.

**Результаты.** В 1 группе целевой уровень артериального давления (АД) достигнут у 92,9%. Увеличилось количество пациентов с нормальной геометрией левого желудочка (ЛЖ) (с 37,5 до 44,8%), снизилось с концентрической и эксцентрической гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) (с 30,6 до 23,9% и с 19,4 до 19,2%, соответственно). Во 2 группе целевой уровень АД достигнут у 87,9%. Отмечено увеличение количества пациентов с нормальной геометрией ЛЖ с 23,5 до 33,3%; снижение – с концентрической ГЛЖ (с 45,6 до 38,1%) и с эксцентрической ГЛЖ (с 19,1 до 17,4%). Определена положительная корреляция индекса массы миокарда ЛЖ со среднесуточными систолическим и диастолическим АД.

**Заключение.** Выявленные изменения АД и структурно-функциональных показателей ЛЖ в результате лечения амлодипином и бисопрололом можно рассматривать как кардиопротективное действие данной комбинации у больных АГ, работающих на Севере. Данный эффект был более выражен у пациентов с АГ, работающих посменно.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, амлодипин, бисопролол, дневная и ночная смена, гипертрофия левого желудочка, Крайний Север.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(6):606–611**

**Dynamics of structural and functional status of myocardium due to combination therapy with amlodipine and bisoprolol in patients with arterial hypertension**

I.L. Zapsochnaya<sup>1\*</sup>, A.G. Avtandilov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nizhnevartovsk municipal outpatient clinic №2. Mira ul. 79, Nizhnevartovsk, 628624 Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

**Aim.** To evaluate the effect of 6-month therapy with combination of amlodipine and bisoprolol on the structural and functional status of the myocardium in hypertensive patients who work in the Far North.

**Material and methods.** 140 hypertensive patients who live in the Khanty-Mansiysk Autonomous District - Yugra were divided into two groups depending on arrangement of working time. The first group included 72 patients who work only day shift; the second group – 68 patients who work alternate (day/night) shifts. Combination therapy with amlodipine and bisoprolol assigned to all patients. Echocardiography was performed at baseline, after 12 weeks, and after 6 months of therapy.

**Results.** The target blood pressure (BP) level in group 1 was achieved in 92.9%. A share of patients with normal left ventricular (LV) geometry increased from 37.5 to 44.8%; a share of patients with concentric and eccentric LV hypertrophy (LVH) decreased from 30.6 to 23.9% and 19.4 to 19.2%, respectively. Target BP level in group 2 was achieved in 87.9%. A share of patients with normal LV geometry increased from 23.5 to 33.3%; while share of patients with concentric and eccentric LVH decreased from 45.6 to 38.1% and from 19.1 to 17.4%, respectively. A positive correlation between LV myocardial index and average daily systolic and diastolic BP was found.

**Conclusion.** Revealed changes in BP and in LV structure and function due to treatment with amlodipine and bisoprolol can be considered as cardioprotective effect of this combination in hypertensive patients who work in the Far North. This effect was more pronounced in hypertensive patients working alternate (day/night) shifts.

**Key words:** arterial hypertension, amlodipine, bisoprolol, day and night shifts, left ventricular hypertrophy, the Far North.

**Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(6):606–611**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zapsochnaya.irina@bk.ru

Несмотря на снижение в последние годы смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в Российской Федерации этот показатель существенно выше, чем в странах Евросоюза [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения артериальная гипертензия (АГ) обуславливает 17 млн смертей в год [2], являясь основным независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца, инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и других состояний [3]. Отмечаются значительные отличия по распространенности АГ между регионами России. Проблема АГ особенно актуальна для северных регионов

страны. Развитие и течение АГ у жителей высоких широт в значительной мере определяется выраженностью экологически обусловленного северного стресса [4, 5] и имеют свои клинические особенности, что позволило выделить «северный» вариант АГ [6]. У больных с «северной» АГ гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) с преобладанием концентрического типа отмечается в два раза чаще, чем у постоянно проживающих в умеренной климатической зоне [7]. При концентрическом типе ГЛЖ у больных с «северной» АГ достоверно увеличен индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Доказано, что при наличии ГЛЖ смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 25 раз выше, чем при ее отсутствии [8]. Наименее существенным гемодинамическим параметром, влияющим на структурное состояние миокарда у больных с АГ, проживающих в северных широтах, является диастолическая «ночная» гипертензия. Эти больше

Сведения об авторах:

**Запесочная Ирина Леонидовна** – к.м.н., врач-терапевт  
Нижневартовской городской поликлиники №2

**Автандилов Александр Георгиевич** – д.м.н., профессор,  
зав. кафедрой терапии и подростковой медицины РМАПО

пациенты подвержены формированию хронической сердечной и коронарной недостаточности [7]. Необходимость разработки социальных и лечебных мероприятий по охране здоровья лиц, работающих в районах месторождений нефти и газа Тюменской области, определяют важность проведенной работы. В связи с этим актуальной проблемой «северной» кардиологии является совершенствование антигипертензивной терапии (АГТ) у больных АГ, работающих в экстремальных условиях Севера.

В рекомендациях ESH/ESC (2009) отмечается расширение показаний к использованию бета-адреноблокаторов (ББ) [9]. В проведенном Law M.R. et al. мета-анализе выявлено, что начало терапии с ББ столь же эффективно, как и терапии с антигипертензивными препаратами (АГП) других классов, и они также эффективно предотвращают сердечно-сосудистые события [10]. Однако ББ могут уступать некоторым другим классам АГП по ряду конечных точек [11]. Они уступают антагонистам кальция (АК) по показателям общей смертности и частоте сердечно-сосудистых событий, уступают АК и ингибиторам АПФ по частоте инсультов [11]. Эффективность при АГ высокоселективного бета-адреноблокатора бисопролола была продемонстрирована в ряде клинических исследований [10, 11]. Амлодипин (АК дигидропиридинового ряда) продемонстрировал хороший протективный потенциал по снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшению прогноза при АГ [13]. Амлодипин, наряду с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), обладает наилучшей способностью вызывать регресс ГЛЖ [14].

Преимущества начальной комбинированной АГТ – это более быстрый ответ у большого числа пациентов, более высокая вероятность достижения целевого уровня АД, что предотвращает или приостанавливает развитие ССО и значительно улучшает прогноз у больных АГ [15, 16].

**Цель:** оценить влияние 6-ти месячной комбинированной терапии АК с ББ (амлодипин+бисопролол) на гемодинамическое и структурно-функциональное состояние миокарда у больных АГ, работающих на Крайнем Севере с различными видами трудового графика.

## Материал и методы

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено добровольное письменное информированное согласие. По завершении наблюдения они были проинформированы о полученных результатах. В исследование включено 140 больных АГ 2-3-й степени, работающих в условиях Тюменского Севера.

Критериями исключения были: симптоматическая АГ; гемодинамически значимый стеноз аорты; непе-

реносимость любого из АГП, используемых в исследовании; ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или вызванный предшествующей терапией); злокачественная АГ; ИБС (стенокардия); хроническая болезнь почек  $\geq 3$  стадии; сахарный диабет; беременность.

Информацию об исходной АГТ сообщили: в 1 группе – 55 чел, во 2 группе – 47 (ББ получали, соответственно, 28% и 22% больных, блокаторы РААС – 45% и 48%, АК – 17% и 19%, комбинированную терапию – 10% и 11%). Все пациенты, исходно принимавшие АГП, прошли процедуру отмывания продолжительностью 1 нед.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от трудового графика их работы: 1-я группа – 72 больных АГ, работающие только в дневную смену; 2-я группа – 68 больных АГ, работающие посменно, то есть в дневную и ночную смены.

Все больные АГ получали комбинацию АГП: амлодипин (Норваск, PhizerGmbH, Германия) с бисопрололом (Конкор, Merck, Германия). Длительность наблюдения составила 24 нед, включавших 5 визитов. У работающих в ночную смену визит выполнялся в выходной день. В день очередного контрольного визита пациенты принимали исследуемые препараты до определения офисного АД. Помимо этого проводился домашний самоконтроль АД (в течение всего периода наблюдения) и суточное амбулаторное мониторирование АД (СМАД; исходно, через 4 нед и через 6 мес терапии). СМАД проводили с помощью портативного монитора TONOPORT (Marguette Hellice GmbH, США). За критерий эффективности АГТ принимали снижение на 10% или для систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) – на 15 и 10 мм рт.ст. и более, соответственно, по сравнению с исходным уровнем. Титрование АГП до конечной эффективной дозы осуществлялось в течение 4-6 нед. Целевой уровень САД и ДАД составил  $<140/90$  мм рт.ст. [17]. После завершения исследования у больных АГ была оценена приверженность проводимой терапии.

Показатели гемодинамического и структурно-функционального состояния миокарда исследовали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) исходно, через 12 нед и через 6 мес терапии. ЭхоКГ исследовали на аппарате GE Vinqmed Sistem Five (США) кардиологическим датчиком с частотой 2,5 МГц. Измеряли: конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП). ТМЖП и ТЗС ЛЖ рассчитывали в конце диастолы. ИММЛЖ рассчитывали как отношение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) к площади поверхности тела. Критериями ГЛЖ считали ИММЛЖ  $>125$  г/м<sup>2</sup> для мужчин и  $>110$  г/м<sup>2</sup> – для женщин [9, 15]. Для определения типа геометрии ЛЖ рассчитывали отно-

Таблица 1. Динамика структурно-функционального состояния миокарда у больных АГ за время исследования (M±m)

Показатели	Группа 1			Группа 2		
	Исходно (n=72)	Через 12 нед (n=69)	Через 6 мес (n=67)	Исходно (n=68)	Через 12 нед (n=65)	Через 6 мес (n=63)
ЧСС, уд./мин	68,8±3,1	66,6±2,2*	64,3±2,8*	74,3±3,9	70,2±2,7	68,1±3,1*
КДР ЛЖ, см	5,38±0,31	5,32±0,34	5,18±0,23	5,81±0,41	5,47±0,78	5,34±0,66*
КДО ЛЖ, мл	137,5±5,8	134,8±5,4	130,3±3,5*	158,5±6,4	152,1±5,4	144,3±4,3*
КСР ЛЖ, см	3,51±0,45	3,49±0,34	3,33±0,25*	3,73±0,32	3,60±0,43	3,50±0,27*
КСО ЛЖ, мл	55,98±3,02	54,23±2,67	52,34±2,78	63,47±2,12	62,05±2,18	59,86±2,16*
УО ЛЖ, мл	81,98±5,14	81,24±4,34	80,72±4,21	81,01±4,34	79,96±3,34	79,17±3,56
МО ЛЖ, л/мин	5,00±0,28	5,02±0,32	4,95±0,23	4,88±0,21	4,87±0,19	4,85±0,16
СИ ЛЖ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,71±0,38	2,73±0,28	2,68±0,26	2,72±0,23	2,72±0,34	2,71±0,22
ФВ ЛЖ, %	59,86±4,09	59,54±3,21	59,19±2,56	56,87±3,67	56,46±2,54	56,33±2,46
ОПСС, дин/с/см <sup>-5</sup>	2542,2±34,6	2331,1±23,6	2196,9±24,8*	2849,2±31,7	2584,3±34,9**	2307,4±29,1**
Размер ЛП, см	3,63±0,17	3,51±0,09	3,48±0,08	3,94±0,17	3,82±0,14	3,76±0,15*
ТМЖП, см	1,29±0,05	1,26±0,04	1,19±0,03*	1,32±0,07	1,27±0,04	1,22±0,03*
ТЭС ЛЖ, см	1,31±0,06	1,28±0,05	1,20±0,07*	1,34±0,05	1,28±0,04	1,24±0,03*
ОТС	0,50±0,05	0,49±0,04	0,47±0,03*	0,57±0,05	0,54±0,06	0,50±0,04*
ММ ЛЖ, г	268,3±19,8	250,2±16,5	228,2±18,2*	307±19,5	275,3±17,6	240,2±15,2*
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	151,5±5,0	142,1±6,5	134,7±5,3*	171,3±9,9	153±7,5	133,9±5,3*

\*p<0,05, \*\*p<0,01 – по сравнению с исходным значением в той же группе  
 ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; УО – ударный объем; МО – минутный объем; СИ – сердечный индекс; ФВ – фракция выброса; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов; ЛП – левое предсердие; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЭС – толщина задней стенки; ОТС – относительная толщина стенки; ММ – масса миокарда; ИММ – индекс массы миокарда

сительную толщину стенок (ОТС) по формуле:  $ОТС = (ТМЖП + ТЭС ЛЖ) / КДР ЛЖ$ .

Нормальной геометрией ЛЖ считали отсутствие ГЛЖ и  $ОТС < 0,42$ ; концентрическим ремоделированием – при  $ОТС > 0,42$  и нормальном ИММЛЖ; концентрической ГЛЖ – при  $ОТС > 0,42$  и увеличении ИММЛЖ; эксцентрической ГЛЖ – при  $ОТС < 0,42$  и увеличении ИММЛЖ [9, 15]. Рассчитывали объемные показатели ЛЖ – конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КДО и КСО), ударный объем (УО), минутный объем (МО). В качестве показателя, оценивающего сократительную функцию миокарда, определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ.

Статистическую обработку материала проводили с использованием статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft, США). Количественные признаки с нормальным распределением представлены как  $M \pm m$ . Корреляционный анализ проводили с использованием корреляционного критерия Пирсона и Спирмена. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками использовались процедуры многофакторного пошагового регрессионного анализа. Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при 0,95 вероятности безошибочного суждения.

## Результаты

Средний возраст больных АГ, включенных в исследование, составил  $44,37 \pm 4,14$  лет (у мужчин –

$42,72 \pm 3,81$  года, у женщин –  $45,83 \pm 3,18$  года), длительность АГ –  $7,24 \pm 1,78$  года.

Конечные среднесуточные дозы амлодипина/бисопролола составили соответственно: в 1-й группе –  $8,3 \pm 1,3 / 9,8 \pm 1,6$  мг/сут., во 2-й –  $9,5 \pm 1,5 / 14,5 \pm 1,2$  мг/сут.

У включенных в исследование больных АГ исходно отмечалось увеличение объемных и линейных показателей ЛЖ. Размер ЛП был увеличен в 1-й группе до  $3,63 \pm 0,17$  см, во 2-й – до  $3,94 \pm 0,17$  см ( $p < 0,05$ ). Определена незначимая тенденция в обеих группах пациентов к снижению сократительной функции ЛЖ. У 50% чел 1-й группы и у 64,7% – 2-й группы была выявлена ГЛЖ с превалированием концентрического типа. Средние значения ТМЖП в группе больных АГ, работающих в дневную смену, и в группе пациентов с АГ, работающих в ночную смену, составили  $1,29 \pm 0,05$  и  $1,32 \pm 0,07$  см, соответственно, ММЛЖ –  $268,31 \pm 19,78$  и  $306,98 \pm 19,45$  г, соответственно; ИММЛЖ –  $151,45 \pm 5,01$  и  $171,29 \pm 9,87$  г/м<sup>2</sup>, соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

В 1-й группе завершили исследование 67 чел (у 2-х отмечались побочные действия в виде шума в ушах, головной боли, слабости, которые не исчезли при снижении дозы препаратов, у 3-х отсутствовала приверженность лечению).

Гипотензивный эффект применяемой терапии развивался постепенно в течение 4-6 нед, и достигнув целевых значений, сохранялся до конца лечения у

92,9 % больных АГ. К концу 12-й нед терапии достоверно уменьшились офисные значения САД и ДАД – на 11,68 и 13,84%, соответственно, на фоне уменьшения ОПСС на 8,31%. Отмечалась незначимая тенденция к уменьшению линейных параметров ЛЖ: КДР и КСР, соответственно, на 1,12% ( $p=0,21$ ) и на 0,56% ( $p=0,44$ ); уменьшению толщины МЖП и ЗС ЛЖ, соответственно, на 2,33% ( $p=0,16$ ) и на 2,30% ( $p=0,18$ ). Абсолютное значение ММЛЖ, по сравнению с исходным, уменьшилось на 18,16 г. Значимого влияния на сократительную функцию ЛЖ не отмечено. Значимое изменение гемодинамических и структурно-функциональных показателей было констатировано к 6-му месяцу терапии. Произошло достоверное снижение ОПСС – на 13,59%. При анализе СМАД выявлено снижение среднесуточных САД/ДАД на 14,13/16,57% (с  $153,67 \pm 6,11/101,71 \pm 3,78$  до  $131,97 \pm 6,56/85,95 \pm 4,31$  мм рт.ст.;  $p<0,01$ ). Абсолютное значение ММЛЖ по сравнению с исходным уменьшилось на 40,08 гр. Значимое уменьшение толщины МЖП и ЗС ЛЖ – на 7,76 и 8,40%, соответственно, способствовало снижению ИММЛЖ на 14,78% и ОТС – на 6,0%. Констатировано дальнейшее улучшение систолической функции ЛЖ. Наблюдалось значимое снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) через 12 нед с последующим уменьшением к концу терапии, соответственно, на 3,23 и 6,55% (табл. 1).

В 1-й группе на фоне 6-ти месячной терапии отмечалось увеличение количества пациентов с нормальной геометрией ЛЖ – до 44,8% чел (против 37,5% исходно); снижение с концентрической и эксцентрической ГЛЖ, соответственно, до 23,9 и 19,2% (против 30,6 и 19,4% исходно) и с концентрическим ремоделированием – до 12,1% (против 12,5% исходно) (рис. 1).

Корреляционный анализ выявил наличие зависимости уменьшения ИММЛЖ от среднесуточных САД и

ДАД ( $r=0,42$ ;  $p<0,03$  и  $r=0,38$ ;  $p<0,02$ , соответственно).

Во 2-й группе завершили наблюдение 63 чел (у 3-х отмечались побочные действия в виде головной боли, слабости, сонливости, которые не исчезли при снижении дозы препаратов, двое – были исключены из-за отсутствия приверженности лечению). В течение 12-ти нед наблюдения отмечалось значимое уменьшение офисных значений САД и ДАД, на 14,32 и 14,76%, соответственно, ОПСС – на 9,30%. Со стороны объемных и линейных показателей ЛЖ существенной динамики не произошло. Констатировано снижение ФВ ЛЖ на 0,73% ( $p=0,52$ ). Отмечена тенденция к регрессу ГЛЖ и геометрической перестройке ЛЖ, уменьшению ИММЛЖ на 10,69% ( $p=0,07$ ). К концу 6-го месяца терапии (по результатам СМАД) отмечалось значимое снижение САД и ДАД: среднесуточных – на 17,62 и 20,61%, дневных – на 16,40 и 19,32%, ночных – на 19,39 и 22,03%. Целевой уровень АД был достигнут у 87,9% больных АГ. ОПСС достоверно уменьшилось на 19,02%. Несмотря на значимое снижение объемов ЛЖ – КДО (на 8,95%) и КСО (на 5,69%), прироста ФВ не произошло – отмечено незначимое ее снижение на 1,0% ( $p=0,34$ ). Размер ЛП достоверно уменьшился на 5,07%. Был констатирован регресс ГЛЖ. Определено значимое снижение ММЛЖ – на 21,78%, ИММЛЖ – на 21,84%, за счет значимого уменьшения толщины МЖП и ЗС ЛЖ, на 7,58 и 8,20%, соответственно, ОТС – на 12,29% (табл. 1).

Во 2-й группе к концу наблюдения отмечалось увеличение количества пациентов с нормальной геометрией ЛЖ до 33,3% (против 23,5% исходно); снижение – с концентрической ГЛЖ до 38,1% (против 45,6% исходно), с эксцентрической ГЛЖ до 17,4% (против 19,1% исходно) и с концентрическим ремоделированием – до 11,2% (против 11,8% исходно) (рис. 2).

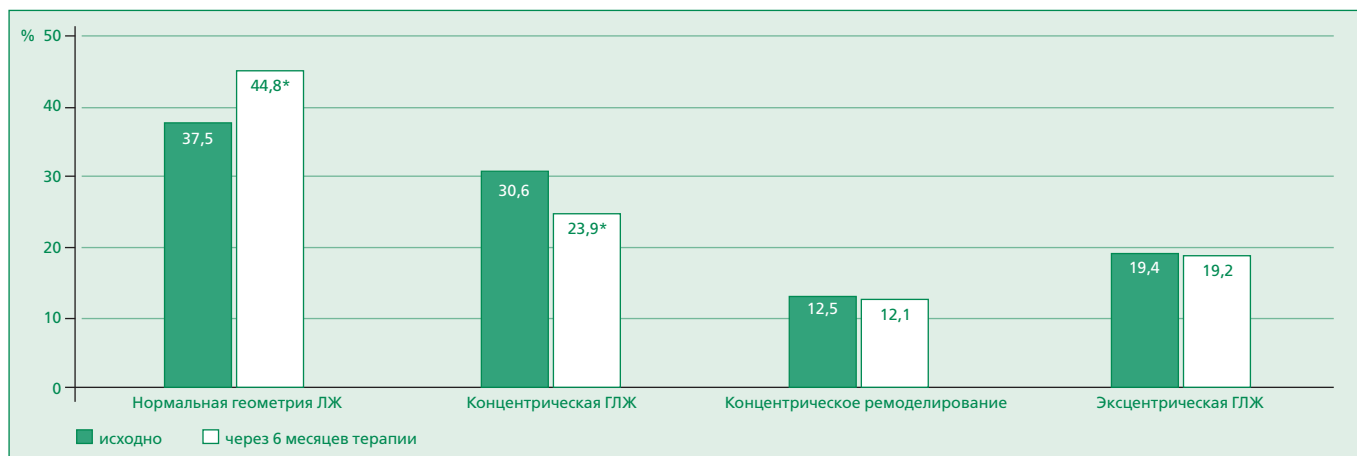


Рисунок 1. Распространенность разных типов геометрии ЛЖ у больных АГ, работающих в дневную смену, при 6-ти месячной комбинированной терапии амлодипином с бисопрололом

\* $p<0,05$  по сравнению с исходным значением

Определена положительная корреляция ИММЛЖ со среднесуточными САД и ДАД ( $r=0,56$ ;  $p<0,01$  и  $r=0,44$ ;  $p<0,01$ , соответственно).

## Обсуждение

Добиться успеха в снижении заболеваемости и сохранении трудоспособности работников нефтяной промышленности Крайнего Севера, можно только при оптимальном сочетании профилактической и лечебной работы. Условия труда на предприятиях нефтегазодобывающего комплекса связаны с непрерывным производством, то есть, с ночными сменами. В течение последнего десятилетия рабочую деятельность в вечернее и ночное время стали рассматривать как фактор риска развития АГ, метаболических нарушений и, следовательно, сердечно-сосудистых катастроф [18]. Риск ССЗ у работающих в ночную смену увеличен на 40%. Работа в ночную смену сопряжена с большей активной стереотипной нагрузкой, умственным напряжением и психоэмоциональным стрессом, чем только в дневную, и сопровождается изменением физиологического баланса вегетативной нервной системы. При этом происходит интенсивная симпатическая стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов миокарда,  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов, что сопровождается увеличением сердечного выброса, ЧСС и силы сокращений миокарда, нарушением функции расслабления, повышением ОПСС. Стресс является независимым фактором риска ССЗ. В ответ на стрессовую ситуацию происходит уменьшение коэффициента соотношения адреналин/норадреналин за счет более интенсивного возрастания секреции норадреналина, что связано с увеличением активности медиаторного звена симпатико-адреналовой системы, отмечается возрастание концентраций ренина, альдостерона и угнетение дофамин-реактивности. Активация РААС в этот период обусловлена возникающей гиперсекрецией катехоламинов. Гипертензиогенная симпатическая доминанта

формируется вторично как вынужденная церебральная метаморфоза, обусловленная закрепляющимися на периферии изменениями сосудов и дисфункцией эндотелия. Важным патогенетическим звеном формирования АГ является развитие ГЛЖ. У больных АГ, проживающих в условиях Тюменского Севера, ГЛЖ считается адаптационной реакцией миокарда на повышение постнагрузки. На преодоление повышенного сопротивления жестких сосудов усиливается работа сердца, которая также стимулируется активацией нейрогуморальных систем, что приводит к поражению органов-мишеней [19]. Развивается ГЛЖ с последующими неблагоприятными последствиями – нарушением диастолического расслабления миокарда. В нашем исследовании исходно в группе больных АГ, работающих на Севере в ночную смену, по сравнению с работающими в дневную смену, отмечался достоверно более высокий ИММЛЖ и больший процент пациентов с ГЛЖ (преимущественно по концентрическому типу).

Контроль АД у больных с поражением органов-мишеней, в частности, значимой ГЛЖ, может быть достаточно трудным и предполагает использование комбинированной АГП, что делает актуальным не столько выяснение преимуществ одного препарата в сравнении с другим, сколько оценку реальной возможности уменьшения выраженности ГЛЖ и выработку оптимальных режимов терапии. Для профилактики неблагоприятных исходов необходимы АГП, которые оказывают множественные положительные эффекты на органы-мишени. АГП разных классов дают неодинаковый эффект в отношении обратного развития ГЛЖ, что может быть обусловлено их воздействием на симпатико-адреналовую систему, РААС и факторы роста, которые могут влиять на развитие и регрессию гипертрофии миокарда. Однако исследований по изучению влияния комбинированной терапии амлодипином с бисопрололом на структурно-функциональное состояние

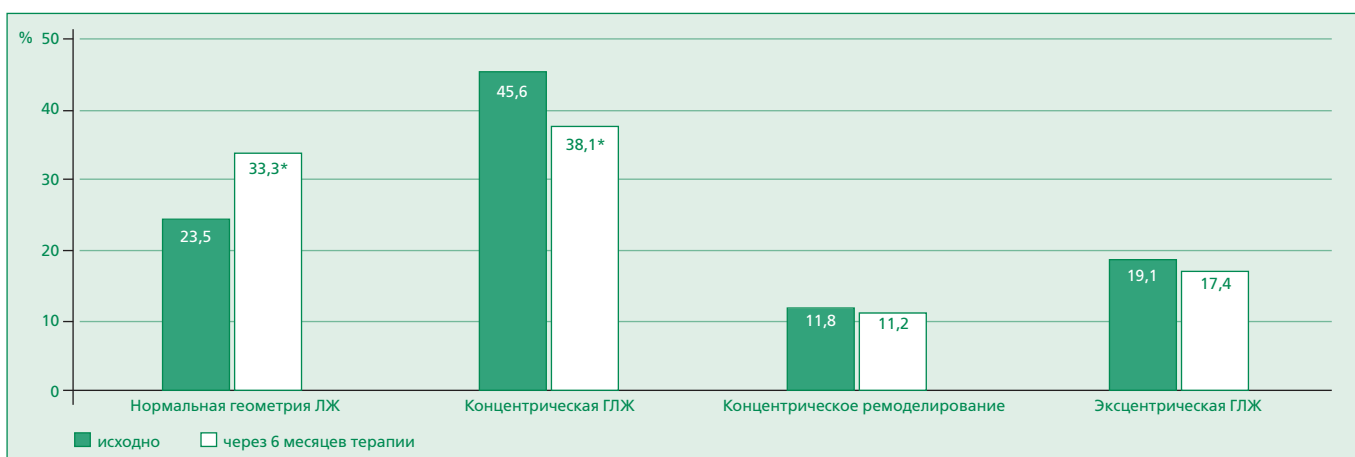


Рисунок 2. Распространенность разных типов геометрии ЛЖ у больных АГ, работающих в ночную смену, при 6-ти месячной комбинированной терапии амлодипином с бисопрололом

\* $p<0,05$  по сравнению с исходным значением

миокарда у больных АГ в зависимости от трудового графика не проводилось.

Гемодинамические эффекты ББ и АК дигидропиридинового ряда хорошо дополняют друг друга. Бета-адреноблокаторы противодействуют активации симпатической нервной системы, которые могут возникать на начальном этапе терапии АК, улучшают диастолическое наполнение ЛЖ благодаря увеличению продолжительности диастолы и уменьшению ишемии миокарда за счет уменьшения его потребности в кислороде и увеличения времени коронарного кровотока. АК способствуют расслаблению миофибрилл, увеличивая депонирование кальция в саркоплазматическом ретикулуме, урежают ЧСС, увеличивая время диастолического наполнения ЛЖ, а также вызывают артериальную вазодилатацию и, следовательно, снижение постнагрузки. Отмечается улучшение показателей автономной регуляции сердца и качества жизни пациентов с АГ [13]. Комбинация бисопролола и амлодипина позволяет добиться более быстрого снижения АД, чем монотерапия каждым из препаратов, и получения дополнительного снижения АД [20, 21].

## Заключение

В проведенном нами исследовании отмечалась хорошая переносимость стартовой б-ти месячной

## Литература

- Oganov RG, Maslennikova GY. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of diseases of the circulatory system. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 1:5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 1:5-10).
- Sumin AN, Barbarash OL. Topical issues of treatment of hypertension (based on 2010 European congresses.). Cardiology 2012; 5:88-96. Russian (Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Актуальные вопросы лечения артериальной гипертензии (по материалам европейских конгрессов 2010 г.). Кардиология 2012; 5:88-96).
- Erbel R, Lehmann N, Möhlenkamp S, et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the heinzixdorf recall study. Hypertension 2012; 59 (1):44-53.
- Khasnulin VI, Khasnulina AV, Chechetkina II. Northern stress, formation of arterial hypertension in the North, approaches to prevention and treatment. Ecology human 2009; 6:26-30. Russian (Хаснулин В.И., Хаснулина А.В., Чечеткина И.И. Северный стресс, формирование артериальной гипертензии на Севере, подходы к профилактике и лечению. Экология человека 2009; 6:26-30).
- Panin LE. Homeostasis and problems circumpolar medicine (methodological aspects of adaptation). Bull SB RAMS 2010; 3: 3:6-11. Russian (Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации). Бюллетень СО РАМН 2010; 3: 3:6-11).
- Aghajanian NA, Uiba VV, Kulikova MP, et al. Current problems of adaptation, ecological and regenerative medicine. Moscow: Medica; 2006. Russian (Агаджанян Н.А., Уйба В.В., Куликова М.П. и др. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. М.: Медика; 2006).
- Gapon LI, Shurkevich NP, Vetoshkin AS. Structural changes of the myocardium at different circadian blood pressure profile in hypertensive patients under Expeditionary watch in the Far North. Cardiology 2005; 1 (45):51-6. Russian (Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С. Структурные изменения миокарда при различном суточном профиле артериального давления у больных артериальной гипертензией в условиях экспедиционной вахты на Крайнем Севере. Кардиология 2005; 1 (45):51-6).
- Katholi RE, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension; update and practical clinical applications. J Hypertens 2011; 495349.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27:2121-58.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665.
- Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11: CD002003.
- Kryzhanovsky SA, Vititnova MB. Medicines for the treatment of coronary heart disease (basic, clinical pharmacology and evidence). Lecture 4. Part 1. Beta-blockers and their place in the pharmacotherapy

комбинированной терапии амлодипином с бисопрололом, которая оказывала достаточное воздействие на ремоделирование миокарда, способствуя регрессу ГЛЖ в обеих группах наблюдения. Обратное развитие ГЛЖ осуществлялось в группах наблюдения за счет уменьшения толщины стенок миокарда и снижения линейных размеров ЛЖ, при этом динамика была более выражена у работающих в ночную смену. Также отмечено увеличение количества пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, уменьшение – с концентрической и эксцентрической ГЛЖ. Обратное развитие ремоделирования миокарда, достигаемое при условии достаточной длительности лечения, по-видимому, способно привести к улучшению прогноза у больных. Таким образом, выявленные изменения гемодинамических и структурно-функциональных показателей ЛЖ на фоне лечения амлодипином с бисопрололом можно рассматривать как положительный результат, свидетельствующий о кардиопротективном действии данной комбинации препаратов у больных АГ, работающих на Севере.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- of coronary heart disease. Therapist 2012; 2:26-36. Russian (Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Лекарственные средства для лечения коронарной болезни сердца (фундаментальная, клиническая и доказательная фармакология). Лекция 4. Часть 1. Бета-адреноблокаторы и их место в фармакотерапии коронарной болезни сердца. Терапевт 2012; 2:26-36).
- Takase B, Takeishi Y, Hirai T, et al. Comparative effects of amlodipine monotherapy therapy with betaxolol on cardiac autonomic nervous activity and health-related quality of life in patient with poorly controlled hypertension. Circ J 2008; 72 (5):764-9.
  - Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, et al. CASE-J Trial Group/ARB/candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. Exp Rev Cardiovasc Ther 2008; 6 (9):195-201.
  - Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA. Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendation Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Society of Cardiology). SystemicHypertension 2010; 3:5-27. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные Гипертензии 2010; 3:5-27).
  - Karpov YA. Combined antihypertensive therapy – a priority in the treatment of hypertension. Russian Medical Journal 2011; 26:35-41. Russian (Карпов Ю.А. Комбинированная антигипертензивная терапия – приоритетное направление в лечении артериальной гипертензии. Русский Медицинский Журнал 2011; 26:35-41).
  - Working Group on the treatment of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (European society of hypertension, Esh) and the European Society of Cardiology (European society of Cardiology, Esc). Recommendations for treatment of hypertension. Journal of Cardiology 2014; 1 (105):7-94. Russian (Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии европейского Общества Гипертензии (European society of hypertension, Esh) и европейского Общества кардиологов (European society of Cardiology, Esc). Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал 2014; 1 (105):7-94).
  - Dzherieva IS, Volkova NI, Rapoport SI. Shift work as one of the risk factors for hypertension and metabolic disorders. Ration Pharmacother Cardiol 2012; 8 (2):185-9. Russian (Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И. Сменная работа как один из факторов риска развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; 8 (2):185-189).
  - Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation 2011; 4:505-511.
  - Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. Indian Pract 2008; 61:225-234.
  - Shirure PA, Tadvai NA, Bajait CS, et al. Comparative effect of fixed dose combination of Amlodipine+Bisoprolol versus Amlodipine and Bisoprolol alone on blood pressure in stage-2 essential hypertensive patients. Int J Med Res Health Sci 2012; 1 (1):13-19.

Поступила: 06.11.2014  
Принята в печать: 19.11.2014