

# Критерии эффективности амлодипина при артериальной гипертонии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа путем применения острых лекарственных проб

Хохлов А. Л., Прохорова Ю. В., Лилеева Е. Г.

*Кафедра клинической фармакологии ЯГМА*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре общей смертности в Российской Федерации: в 2007 г более 55 % смертей пришлось на долю ССЗ [2, 19]. В настоящее время имеется достаточное количество препаратов, применяющихся для лечения пациентов на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. В европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 г. (ESH и ESC) указывается, что адекватная гипотензивная терапия приводит к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, причем кардиоваскулярный риск уменьшается пропорционально снижению АД вне зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности [2, 8].

Сахарный диабет (СД) 2 типа, как сопутствующее заболевание, часто встречается у больных артериальной гипертонией (АГ), значительно увеличивая заболеваемость и смертность, главным образом сердечно-сосудистую [1, 20]. С другой стороны, нарушения углеводного обмена и АГ являются основными компонентами метаболического синдрома и имеют тесно связанные между собой механизмы развития, включая возможность неблагоприятного влияния некоторых антигипертензивных препаратов на инсулинорезистентность [4, 12]. По данным многих исследований [7,8], антагонисты кальция, несомненно, улучшали течение и прогноз у этой группы больных.

В патогенезе и клинике артериальной гипертонии (АГ), атеросклероза, сахарного диабета (СД) и их осложнений одним из важных аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия. Он играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток сосудистой стенки. [9, 13] У больных СД развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) инициирует синдром хронической гипергликемии. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (АК) в эксперименте и в клинических исследованиях улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию за счет увеличения NO (нифедипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин) [14—18].

Актуальным становится изучение генетических факторов, влияющих на эффективность и безопасность терапии. Около 50 % неблагоприятных фармакологических ответов (развитие НЛР или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента [3, 6, 10]. Лечебное направление персонализированной медицины представлено клинической фармакогенетикой, которая занимается изучением влиянием генетических особенностей человека на фармакологические эффекты лекарственных средств. И в настоящее время, когда говорят о персонализированной медицине, чаще всего понимают именно фармакогенетический подход к применению лекарственных средств. В настоящее время концепция персонализации распространяется на фармацевтические препараты, которые когда-то считались универсальными средствами лечения конкретных болезней. Но сейчас становится ясно, что реакция пациентов с одной и той же болезнью на одно и то же лекарство различается в зависимости от генотипа больного (генетической конституции организма) и других факторов, так что возможны значительные колебания в эффективности и безопасности препарата, применяемого для лечения определенного заболевания [1, 5, 11].

Использование острой фармакологической пробы с антигипертензивными препаратами дает возможность оценить ожидаемый гипотензивный эффект и прогнозировать нежелательные реакции, связанные с функциональными особенностями центральной и церебральной гемодинамики пациентов с артериальной гипертонией.

**Цель исследования** — разработать критерии эффективности применения амлодипина при артериальной гипертонии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на основании острых лекарственных проб и проспективного наблюдения пациентов.

**Материал и методы:** В исследование были включены 80 пациентов (19 мужчин и 61 женщина) в возрасте от 30 до 75 лет (средний возраст больных составил  $61,4 \pm 9$  лет), у всех больных была АГ I—II степени (рекоменда-

ции ВНОК, 2004 г.) на фоне СД 2 типа компенсированного или субкомпенсированного. Давность СД составила от одного месяца до 27 лет (в среднем  $2,6 \pm 1,4$  лет). АГ диагностировалась одновременно с СД или предшествовала ему (средняя продолжительность заболевания  $3,5 \pm 1,2$  лет). После вводного периода продолжительностью 7—10 дней, в течение которого систематическая антигипертензивная терапия не проводилась, больным назначался амлодипин в начальной суточной дозе 5 мг (Нормодипин, Гедеон Рихтер). Эффективность препарата оценивалась через 10 дней, 4 и 12 недель после начала терапии. При отсутствии адекватного ответа на терапию (сохранение АД 150/90 мм рт. ст. или снижение менее 20 мм рт. ст. для систолического АД и/или менее 10 мм рт. ст. для диастолического АД) доза препарата увеличивалась до 7,5—10 мг/сутки. При необходимости через 4 недели лечения к проводимой терапии добавляли арифон-ретард в дозе 1,5 мг/сутки. На протяжении всего исследования применение других антигипертензивных препаратов было запрещено.

Всем больным исходно и через 12 недель проводилось общеклиническое обследование, оценка качества жизни (КЖ) и психосоматического статуса (SF-36, 100-мм визуально-аналоговая шкала, НАД), ЭКГ — исследование, суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиография, УЗИ почек, измерение реакции плечевой артерии на реактивную гиперемия, определение липидного спектра крови, исследования крови на уровень АСТ, АЛТ, уровень гликемии натощак, ведение индивидуальных дневников. Затем больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В результате фармакогенетического обследования больных АГ было получено, что среди вариантов гена ACE наиболее распространен I/D генотип, он встречался в 50,5 % случаев; среди вариантов гена NOS3 наиболее часто встречался E298 E генотип — в 53,5 % случаев и среди вариантов гена CYP2 D6 — NON CYP2 D6 \*4/NON CYP2 D6 \*4 генотип в 72 % случаев. Обнаружение полиморфизма гена ACE в виде генотипа D/D в 29 % случаев указывает на то, что риск развития в этой группе ИБС, инфаркта миокарда и инсульта выше в 1,5—2 раза, чем в группе с I/I генотипом.

После определения критериев эффективности и безопасности целесообразно на практике оценить адекватность выбранного лекарственного препарата данному клиническому случаю. В идеальных условиях для этого проводится фармакологическая проба — оценка эффективности и безопасности лечения в специально моделируемых условиях. Например, при подборе антигипертензивной терапии проведение фармакологических проб с амлодипином и др., а также с их комбинациями в условиях парных нагрузочных тестов позволяет наиболее быстро подойти к эффективному и безопасному лечению.

Изучение функции эндотелия периферических артерий проводили с помощью проб с реактивной гиперемией и приемом лекарственного препарата амлодипин (2,5 мг под язык). Для создания увеличенного кровотока и реактивной гиперемии проводилась «манжеточная про-

ба», по ее результатам оценивалась эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД). Эндотелийнезависимая дилатация (ЭНЗВД) изучалась после сублингвального приема амлодипина через 30—40 минут. Для предотвращения ошибочно отрицательного результата пробы вследствие снижения или отсутствия чувствительности гладких миоцитов в стенке сосуда к цГМФ определяли диаметр артерии после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина. Инструментальные исследования проводились на аппарате «Аloka-3500» ЭЗВД-изменение диаметра плечевой артерии (в % по отношению к исходному), оценивали с помощью линейного датчика 7,5 МГц.

Все вычисления производились на персональном компьютере с использованием программы БИОСТАТИСТИКА в Windows XP и электронных таблиц Excel в Windows XP. Использовался критерий Стьюдента, Хи-квадрат, корреляционный анализ.

**Результаты и их обсуждение.** Из 80 больных, включенных в исследование 16 пациентам (20 %) потребовалось повышение дозы препарата с 5 мг до 10 мг, 27 пациентам (33 %) дополнительно был назначен арифон-ретард в дозе 1,5 мг/сутки. Побочные реакции отмечены у 5 больных: периферические отеки — у 4, чувство жара («приливы») — у 2, ощущение учащенного сердцебиения — у 3, головная боль — у 2 пациентов. Их выраженность в большинстве случаев была незначительной и не потребовала отмены препарата. Результаты нашего исследования свидетельствуют о антигипертензивной эффективности амлодипина: целевое АД было достигнуто у 82 %, из них 67 % на фоне монотерапии амлодипином и 15 % в комбинации с арифон-ретард (рис. 1).

Нормализация АД подтверждена результатами СМАД, при котором было выявлено статистически достоверное снижение дневного и ночного систолического и диастолического АД, а также показателей нагрузки на сердечно-сосудистую систему (индекс времени площади). Динамика снижения уровней АД сопровождалась достоверным снижением индекса времени и индекса площади, как САД, так и ДАД за дневное и ночное время. Выраженность двухфазного ритма АД на фоне терапии оценивали по перепаду «день-ночь», в результате чего доля больных с нормальным суточным ритмом АД (дипперы) увеличилась с 35 до 60 %, а больных с недостаточным снижением АД в ночное время (нон-дипперы) уменьшилась с 65 до 40 %.

Изучение функции эндотелия периферических артерий проводили с помощью проб с реактивной гиперемией и приемом лекарственного препарата амлодипин (2,5 мг под язык). Реакция плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией в обеих группах (с положительной и отрицательной пробой с амлодипином) может расцениваться, как проявление эндотелиальной дисфункции, так как, в норме увеличение диаметра сосуда в фазу ЭЗВД должно более чем на 10 % превышать исходное значение, а в фазу ЭНЗВД — не менее чем на 20 %. В 1-й группе (положительная ОФП с амлодипином (табл. 1)) в фазу ЭЗВД отмечено увеличение диаметра плечевой артерии (на 8,9 %),

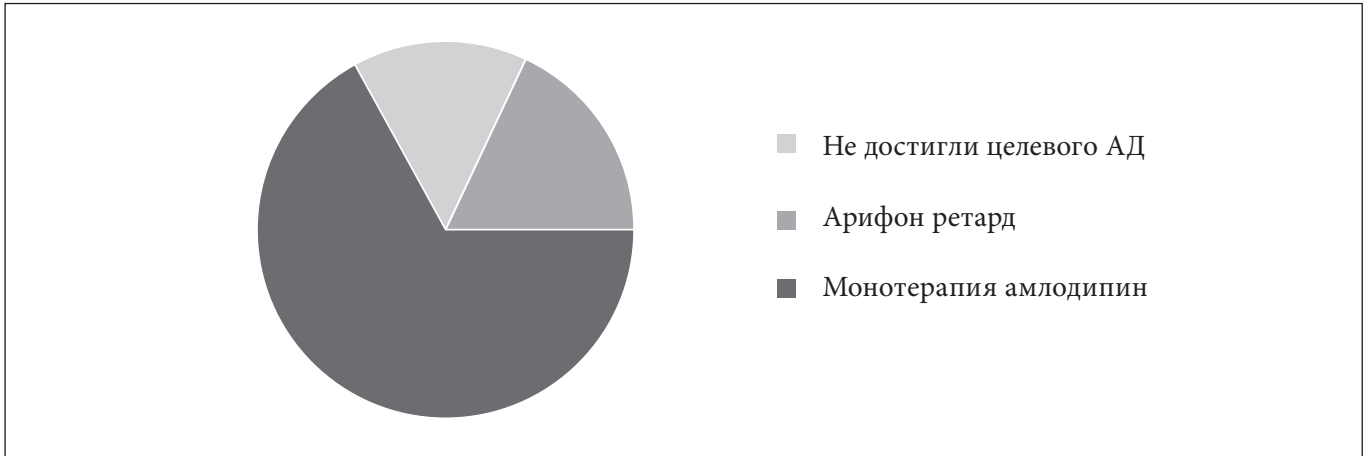


Рис. 1. Достижение целевых цифр АД

Примечание: \* —  $p < 0,05$  подсчеты произведены методом хи-квадрата.

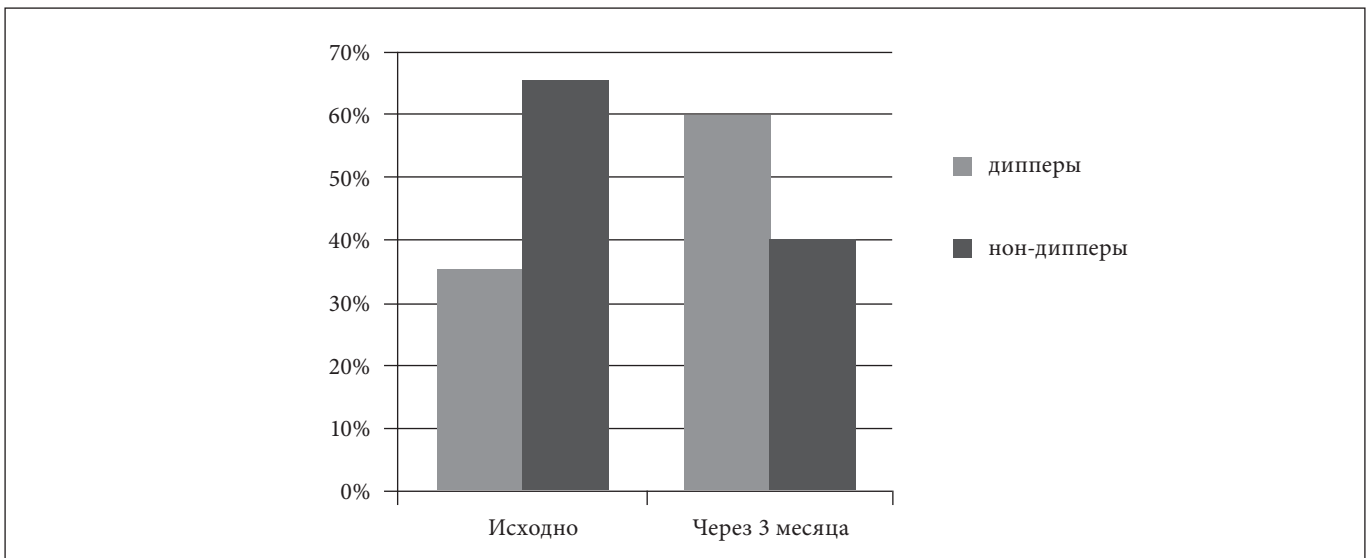


Рис. 2. Динамика распространенности нарушений суточного ритма на фоне лечения амлодипином

Примечание: \* $p < 0,05$

в фазу ЭНЗВД — увеличение диаметра плечевой артерии (на 18,1 %).

При проведении пробы с реактивной гиперемией (табл. 2) во 2-й группе пациентов (отрицательная ОФП с амлодипином) в фазу эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) выявлено увеличение диаметра плечевой артерии (на 9,2 %); в фазу эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) — увеличение диаметра плечевой артерии (на 15,9 %).

Под влиянием терапии амлодипином в течение 12 недель в ответ на реактивную гиперемию отмечается увеличение прироста диаметра сосуда в 1-й группе на 9,9 % ( $p < 0,001$ ), а во 2-й на 10,3 % ( $p < 0,05$ ); ЭНЗВД в 1-й группе на 25,1 % ( $p < 0,001$ ), а во 2-й на 19,1 % ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия на фоне терапии препаратом. В обеих группах имелись статистически значимые различия, но более высокая степень достоверности отмечалась в группе с положительным лекарственным тестом.

В группе с положительной пробой пациенты уже через 10 дней имели статистически значимое снижение САД и ДАД, а через месяц достигали целевых значений АД ( $p < 0,001$ ), при этом ЧСС достоверно не увеличивалось (табл. 1). В группе с отрицательной пробой пациенты также достигали целевых значений АД, но лишь через 3 месяца ( $p < 0,05$ ) (таблица 2).

Исходно показатели эхокардиографии в обеих группах не имели достоверных отличий. Через 12 недель терапии амлодипином установлено достоверное уменьшение в группе с положительной пробой ИММЛЖ с  $117,6 \pm 1,5$  до  $107,0 \pm 1,7$  г/м<sup>2</sup> (на 9,1 %), снижение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на 7,6 % за счет достоверного уменьшения толщины стенок левого желудочка — ТЗСЛЖ на 6,9 %, а ТМЖП на 6,8 % ( $p < 0,01$ ). А во второй группе через 12 недель терапии амлодипином установлено недостоверное уменьшение ИММЛЖ с  $117,3 \pm 1,9$  до  $106,0 \pm 1,7$  г/м<sup>2</sup> (на 9,6 %), уменьшение ММЛЖ массы миокарда левого желудочка на 6,3 % за счет досто-

Таблица 1

Результаты пробы с амлодипином (2,5 мг под язык) и курса лечения в течение 3 мес. (5—10 мг/сут) в группе пациентов, у которых амлодипин в ОФП вызвал достоверное значимое снижения АД (положительная проба) (n=40)

Показатель	Исходно	В острой пробе (через 30—40 мин.)	Через 10 дней	Через 1 мес.	Через 3 мес.
ЧСС в 1 мин	87,1±2,0	91,2±1,9	83,7±3,0	86,9±2,2	82,2±3,0*
САД, мм рт. ст.	159,6±1,6	151,7±6,6*	141,2±3,3**	130,9±4,1**	133,2±3,3**
ДАД, мм рт. ст.	114,6±1,4	97,9±1,9*	94,8±3,6**	90,2±2,3**	86,2±3,6**
ФВ ЛЖ %	61,8±10,8		63,6±7,0*	67,8±7,6*	65,4±7,0*
ТЗСЛЖ, мм	11,3±1,1		10,7±0,6	10,6±0,8*	10,4±0,6*
ТМЖП, мм	11,8±1,4		10,9±0,8*	11,2±1,0	10,3±0,8**
ММЛЖ, г	272,9±7,2		263,3±5,2*	255,1±4,4**	254,7±5,2**
ИММЛЖ г\м <sup>2</sup>	117,6±1,5		116,8±1,7	106,8±1,3**	107,0±1,7**
% расширения ПА на пике РГ		8,9±1,2	9,6±0,8*	10,3±0,6*	9,9±0,8**
% расширения ПА в ОФП с нитроглицерином		16,2±0,3			
% расширения ПА в ОФП с нормодипином		18,1±1,5	21,3±3,2	23,9±1,1*	25,1±3,2*

**Примечание:** \* (p<0,05)\*\* (p<0,01) — различие статистически значимо по сравнению с показателем до лечения в этой же группе. САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракция выброса (ФВ), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), ЧСС — частота сердечных сокращений, ПА — плечевая артерия, РГ — реактивная гиперемия, ОФП — острая фармакологическая проба.

Таблица 2

Результаты пробы с амлодипином (2,5 мг под язык) и курса лечения в течение 3 мес. (5—10 мг/сут) в группе пациентов, у которых амлодипин в ОФП вызвал достоверное незначимое снижения АД (отрицательная проба) (n=40)

Показатель	Исходно	В острой пробе (через 30—40 мин.)	Через 10 дней	Через мес.	Через 3 мес.
ЧСС в 1 мин	83,1±3,0	81,7±1,9	84,2±3,0	78,2±3,0	76,2±3,0
САД, мм рт. ст.	153,4±9,2	150,5±2,9	147,2±3,3*	139,8±3,3**	131,2±3,3**
ДАД, мм рт. ст.	114,2±1,7	106,0±1,7*	98,2±3,6*	93,6±3,6**	88,6±3,6**
ФВ ЛЖ %	60,2±10,3		63,4±7,0	61,4±7,0	66,4±7,0**
ТЗСЛЖ, мм	11,5±1,2		11,9±0,6	11,7±0,6	10,9±0,6
ТМЖП, мм	11,7±1,2		11,9±0,8	11,4±0,8	10,9±0,8**
ММЛЖ, г	274,3±5,7		265,3±5,2*	268,7±5,2	253,3±5,2**
ИММЛЖ г\м <sup>2</sup>	117,3±1,9		116,3±1,7	111,0±1,7	106,0±1,7**
% расширения ПА на пике РГ		9,2±1,3	9,3±0,8	9,7±0,8	9,9±0,8*
% расширения ПА в ОФП с нитроглицерином		15,6±1,3			
% расширения ПА в ОФП с нормодипином		15,9±4,8	14,1±3,2	17,6±3,2	19,1±3,2*

**Примечание:** \* (p<0,05)\*\* (p<0,001) — различие статистически значимо по сравнению с показателем до лечения в этой же группе. САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракция выброса (ФВ), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), ЧСС — частота сердечных сокращений, ПА — плечевая артерия, РГ — реактивная гиперемия, ОФП — острая фармакологическая проба.

верного уменьшения ТЗСЛЖ на 6,9% и ТМЖП на 6,7% ( $p < 0,01$ ). Однако, в группе с положительной пробой достоверные отличия были достигнуты уже через 1 месяц лечения ( $106,8 \pm 1,3$  г/м<sup>2</sup>), когда как в группе с отрицательным тестом достоверные различия были получены только через 3 месяца.

Полученные данные свидетельствуют о высокой вазопротективной активности амлодипина у больных АГ, что характеризовалось купированием ЭД у больных АГ I—II ст. в сочетании с СД 2 типа и достоверным увеличением показателей ЭЗВД плечевых артерий при проведении манжеточной пробы у больных АГ. Индивидуальная вариабельность реакции сосудов на амлодипин делает необходимым при первичном назначении препарата тщательный подбор дозы с помощью острой фармакологической пробы под контролем АД, частоты сердечных сокращений, с обязательным учетом возможных побочных реакций. Проведение ОФП с амлодипином в начале лечения у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа дает возможность оценить ожидаемый гипотензивный эффект и прогнозировать нежелательные реакции.

### Выводы

1. Амлодипин является эффективным антигипертензивным препаратом, на фоне монотерапии через 3 месяца

целевое АД было достигнуто у 67%, у 20% потребовалась повышение дозы препарата до 10 мг/сутки и у 15% был добавлен ариффон-ретард в дозе 1,5 мг/сутки.

2. Под влиянием терапии амлодипином в течение 3 месяцев в ответ на реактивную гиперемию отмечается увеличение прироста диаметра сосуда в I группе на 10,3% ( $p < 0,01$ ), а во II на 9,9% ( $p < 0,01$ ); ЭНЗВД в I группе на 21,1% ( $p < 0,01$ ), а во II на 21,9% ( $p < 0,01$ ). Процент расширения диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией составил у пациентов с отрицательной ОФП с амлодипином составило исходно  $9,2 \pm 1,3\%$  и через 3 месяца  $9,9 \pm 0,8\%$ , а у пациентов с положительной ОФП:  $8,9 \pm 1,2\%$  и через 12 недель  $10,3 \pm 0,6\%$ , гипотензивной терапии ЭЗВД плечевой артерии достоверно возросла в этих группах, что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия на фоне терапии амлодипином.

3. В группе с положительной пробой пациенты уже через 10 дней имели статистически значимое снижение САД и ДАД, а через 1 месяц достигали целевых значений АД. При оценке влияния лечения амлодипина на органы мишени отмечено что, в группе с положительной пробой достоверные отличия были достигнуты уже через месяц лечения ( $106,8 \pm 1,3$  г/м<sup>2</sup>), когда как в группе с отрицательным тестом достоверные различия были получены только через 3 месяца.

### Литература

1. Воробьев П. Фармакогенетика далекая и близкая // Вестник Московского научного общества терапевтов «Московский доктор». 2007, № 2, стр. 3—4.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные Гипертензии. 2010, № 3, стр. 3—26.
3. Бойцов С. А., Кириченко П. Ю., Кузнецов А. Е. и др. Исследование I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и A/C полиморфизма гена рецепторов I типа ангиотензина II у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов, развившейся на фоне ИБС // Сердечная Недостаточность. 2006, Том 4, № 2, стр. 98—102.
4. Куприна А. А., Белоусов Ю. Б. Современные аспекты комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическим синдромом // Фарматека. 2007, № 3, стр. 40—46.
5. Кукус В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты // М.: Реафарм, 2004, стр. 113—120.
6. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Леонов А. С., Галицкий А. А., Амазаева В. Ю., Бурделова Н. Н. Анализ нежелательных лекарственных реакций при лечении антагонистами кальция у больных артериальной гипертензией в клинической практике // Клиническая фармакология и терапия, 2010. - № 3. - С. 66—71.
7. Леонова М. В. Антагонисты кальция в современных клинических исследованиях // Consilium medicum, 2003, № 11, стр. 656—659.
8. Маколкин В. И. Особенности терапии больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска // Лечащий врач, 2011, № 2.
9. Ошорова С. Д., Андрущишина Т. Б., Морозова Т. Е. Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме: влияние на адипокины, маркеры эндотелиальной дисфункции // Лечащий врач, 2011, № 2.
10. Сычев Д. А., Зятенков А. В., Кукус В. Г. Клиническая фармакогенетика антиагрегантов: взгляд клинического фармаколога // Вестник Московского Городского Научного Общества Терапевтов 2007, № 14.
11. Сычев Д. Лечить не болезнь, а болезнь у больного, или фармакогенетика в действии // www.zdrav.net/analysis/lechit.
12. Brown M. J., Castaigne A., de Leeuw P. W., et al. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment // Hypertension. 2000; 35:1038-1042.
13. Califf RM. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies // Eur. Heart J. 2003; 24 (Suppl C): C13—18.
14. Ding Y., Vaziri, N. D. Nifedipine and Diltiazem but Not Verapamil Up-Regulate Endothelial Nitric-Oxide Synthase Expression // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000; 292: 606—609.
15. Jin Yang; Keisuke Fukuo; Shigeto Morimoto; Tadaaki Niinobu; Toshimitsu Suhara; Toshio Ogihara. Prandipine Enhances the Action of Nitric Oxide Released From Endothelial Cells // Hypertension. 2000; 35:82.
16. Luscher T. F. (Endothelial dysfunction as a therapeutic target) The ENCORE trials // Eur. Heart J. 2000; 21 (Suppl. D), D20—25.
17. Mc Donald A., Eurich D. T., Mayumidar S. R. Treatment of type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Study From UK General Practice Research Database // Diabetes Care. 2010. 33: 1210—1219.
18. Parving H-H. Hypertension and diabetes: the scope of the problem // Blood pressure 2001; 10 (Suppl 2): 25—31.
19. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertension 2009; 27:2121—2158.
20. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. An Update // Hypertension 2001; 37:1053—1059.