

*П. М. Губская, А. И. Виноградов, В. Р. Вебер, М. П. Рубанова, С. В. Жмайлова**

НАГРУЗКА ПОНИЖЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, С СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ДЕПРЕССИЕЙ И С НОРМАЛЬНЫМ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМ ФОНОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АМЛОДИПИНОМ

Институт медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого

**Жмайлова Светлана Викторовна, д-р мед. наук, проф. каф. последипломного образования и поликлинической терапии. E-mail:hafpdo@mail.ru*

♦ Рассматриваются вопросы изменения нагрузки пониженным артериальным давлением (АД) на органы-мишени, а также динамики скорости утреннего подъема АД у женщин, страдающих артериальной гипертензией (АГ), с нормальным психоэмоциональным фоном и с субклинической депрессией на фоне эффективной терапии амлодипином. Показано, что на фоне терапии амлодипином в обеих группах число больных с пониженным систолическим АД в ночные часы резко возрастает; при этом скорость утреннего подъема АД у большинства этих больных остается высокой, что предъявляет повышенные требования к ауторегуляции мозгового, коронарного, почечного кровотока. В обеих группах на фоне терапии амлодипином отмечено достоверное увеличение числа больных с повышенной вариабельностью АД в ночные часы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ауторегуляция кровотока органов-мишеней, вариабельность артериального давления, субклиническая депрессия, суточное мониторирование артериального давления

P.M. Gubskaya, A.I. Vinogradov, V.R. Veber, M.P. Rubanova, S.V. Jmaylova

THE LOWER ARTERIAL BLOOD PRESSURE LOAD IN WOMEN SUFFERING WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH SUBCLINICAL DEPRESSION AND NORMAL PSYCHO-EMOTIONAL BACKGROUND BEFORE AND AFTER AMLODIPINE TREATMENT

The institute of medical education of the Yaroslav Mudry Novgorod state university, Novgorod

♦ The article deals with the issues of changes in women with arterial hypertension of both lower arterial blood pressure load of target organs and dynamics of velocity of morning increase of arterial blood pressure. The psycho-emotional background was normal and amlodipine treatment was applied. It is demonstrated that in both groups, against the background of amlodipine treatment, number of patients with lower systolic blood pressure drastically increases in night time. At that, velocity of morning increase of arterial blood pressure in most of these patients remains high thereby putting forth requirements to auto-regulation of cerebral, coronary and renal blood flow. In both groups, against the background of amlodipine treatment, the valid increase of number of patients with increased variability on arterial blood pressure in night time is detected.

Key words: arterial hypertension, auto-regulation of blood flow of target organs, variability of arterial blood pressure, sub-clinical depression, daily monitoring of arterial blood pressure

Известно, что у больных с длительной и высокой артериальной гипертензией (АГ) гипоперфузия головного мозга может возникнуть при относительно нормальном уровне артериального давления (АД), особенно при попытке быстрой его “нормализации”. На этом фоне высока вероятность развития ишемического инсульта [1—3].

У дипперов артериальная гипотония при применении антигипертензивных средств развивается чаще, чем у больных с недостаточной степенью ночного снижения АД. Клинически подтвердить ночную гипотонию непросто, так как реакцией на образование зоны гипоксии в мозговой ткани может быть повышение АД, выявляемое обычно в ранние утренние часы, что нередко является поводом для ошибочного усиления антигипертензивной терапии. Разобраться в таких случаях помогает суточное мониторирование АД (СМАД).

В большинстве случаев гипоперфузионные состояния, вызванные значительным снижением АД, проявляются головокружением, общей слабостью и регрессируют при нормализации АД. Иногда они протекают бессимптомно и, по-видимому, могут быть одной из причин клинически “немых” инсультов, которые не-

редко обнаруживаются у больных с АГ при компьютерной томографии [5, 6].

Цель исследования — изучить сопряженность нагрузки пониженным АД в ночные часы и скорости утреннего подъема АД, а также динамику показателей вариабельности суточного профиля АД у женщин, страдающих АГ, с субклинической депрессией и с нормальным психоэмоциональным фоном (ПЭФ) под влиянием амлодипина.

Обследованы 44 женщины с АГ II степени (ESC/ESH 2007); средни возраст обследованных $45,9 \pm 1,4$ года. У всех больных проводили СМАД, анализировали показатели вариабельности систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в дневные и ночные часы, скорость утреннего прироста (СУП) САД и ДАД и величину утреннего прироста (ВУП) САД и ДАД. По результатам психометрического обследования все больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 18 больных с нормальным ПЭФ, 2-ю группу составили 16 женщин с субклинической депрессией. Для оценки ПЭФ использовали психометрические шкалы: шкала депрессии CES-D (Central for Epidemiologic Studies-Depression); шкала Бека (Beck

Depression Inventory); госпитальная шкала депрессии и тревоги — HADS. Шкала Цунга использовалась для самооценки депрессии. Во 2-ю исследовательскую группу включали больных с АГ, у которых по двум из трех шкал выявлялась субклиническая депрессия. В процессе исследования выбыли 10 больных с АГ по разным причинам, в том числе 2 из-за головной боли, возникновение которой больные связывали с приемом препарата, из-за чего от дальнейшего приема амлодипина отказались; у 3 больных достичь целевого уровня АД при дозе амлодипина 10 мг не удалось. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 с применением методов непараметрической статистики.

Обследование больных проводили до начала регулярной антигипертензивной терапии и через 1 мес лечения амлодипином. Дозу амлодипина (5—10 мг/сут) подбирали двойным слепым методом индивидуально. В исследование включали только тех больных, у которых, по результатам офисных измерений и данным самоконтроля АД, был достигнут целевой уровень АД.

Результаты исследования показали, что до лечения амлодипином нагрузка пониженным ДАД в ночные часы в общей группе больных, независимо от состояния ПЭФ не наблюдалась, нагрузка пониженным САД ночью была выявлена у 4,5% женщин с АГ. Через 1 мес эффективной терапии амлодипином с достижением целевых значений АД обращало на себя внимание значительное увеличение количества больных с увеличением показателя индекса времени (ИВ) пониженным САД в ночные часы до 95,2% ($p < 0,05$), средние значения показателя ИВ пониженным САД ночью в исследуемой группе увеличились с $4,51 \pm 4,27\%$ до лечения до $66,08 \pm 6,32\%$ через 1 мес лечения амлодипином ($p < 0,05$). Показатели нагрузки пониженным ДАД до и после лечения практически не изменялись.

Проанализированы показатели нагрузки пониженным АД в течение суток в группах больных с субклинической депрессией и нормальным ПЭФ до лечения: достоверных различий показателей в этих группах не выявлено.

В общей группе женщин с АГ на фоне лечения амлодипином отмечался некоторый прирост числа больных с увеличенными показателями СУП САД и СУП ДАД по сравнению с исходными данными. Так, число больных с АГ с повышенным СУП САД до лечения составляло 61,9%, а через 1 мес терапии амлодипином увеличилось до 66,7% ($p > 0,05$). Доля больных с повышенным СУП ДАД также несколько увеличилась — с 76,3 до 81% ($p > 0,05$). Достоверных различий числа больных с повышенной СУП САД и повышенной СУП ДАД в группах больных с субклинической депрессией и нормальным ПЭФ как до лечения, так и после лечения не выявлено.

Таким образом, на фоне терапии амлодипином в обеих группах число больных с пониженным САД в ночные часы резко увеличивалось; при этом скорость утреннего подъема АД у большинства больных оставалась высокой. В нашем исследовании на фоне лечения амлодипином независимо от ПЭФ наблюдалось увеличение числа больных с показателем ИВ пониженным САД с 4,5 до 95,2% ($p < 0,05$), а число больных с высокой СУП ДАД увеличивалось с 33,3 до 57,1% ($p > 0,05$). Сочетание чрезмерного снижения показателей САД в ночные часы с повышенной СУП АД предвещало повышенные требования к ауторегуляции мозгового, коронарного, почечного кровотока.

Приводим клинические наблюдения, показывающие увеличение нагрузки пониженным АД в ночные часы под влиянием амлодипина в сочетании с повышением показателей утреннего подъема АД.

Наблюдение 1. Больная Г., 50 лет, с отягощенной наследственностью по эссенциальной АГ, страдает АГ в течение 7 лет; обычные цифры АД 140—160/100 мм рт. ст. Лечилась нерегулярно, периодически принимала сартаны, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики. Назначен амлодипин в дозе 10 мг/сут. Достигнуто стабильное целевое АД 135/80 мм рт. ст. По шкале HADS до лечения уровень депрессии составлял 5 баллов, после лечения — 9 баллов; по опроснику CES-D уровень депрессии до лечения был 29 баллов, после лечения — 24 балла; по шкале Бека уровень депрессии до лечения составлял 5 баллов, после лечения — 12 баллов; по результатам заполнения шкалы самооценки депрессии Цунга уровень депрессии до лечения составлял 41 балл, через 1 мес терапии — 52 балла. У больной до лечения имелась субклиническая форма депрессии. После лечения в течение 1 мес амлодипином субклиническая депрессия осталась, психометрическое обследование показало некоторое ухудшение ПЭФ (увеличение баллов по шкалам депрессии).

Известно, что пределы ауторегуляции кровотока для органов-мишеней по среднему АД для головного мозга находятся в пределах 60/70—150 мм рт. ст., для коронарных артерий — 70—130 мм рт. ст., для сосудов почек — 70—150 мм рт. ст. [3, 7].

До начала лечения у больной Г. не было зарегистрировано среднее АД ниже пределов оптимальной ауторегуляции головного мозга. Через 1 мес терапии амлодипином среднее АД ниже 60 мм рт. ст. наблюдалось в 1,6% измерений АД ночью и по времени занимало 30 мин. Среднее АД ниже 70 мм рт. ст. у больной Г. на фоне лечения амлодипином наблюдалось в 9,4% измерений в ночное время и в течение 180 мин, что могло привести к нарушению ауторегуляции кровотока в коронарных сосудах и в сосудах почек.

Таким образом, в результате терапии амлодипином в течение 1 мес создаются весьма неблагоприятные для больной гемодинамические сдвиги: увеличивается нагрузка пониженным САД ночью в сочетании с высоким СУП и ВУП САД; среднее АД ночью ниже минимального предела оптимальной регуляции сосудов головного мозга, сердца и почек. В связи с возможным увеличением нагрузки пониженным АД в ночные часы на фоне применения амлодипина назначать этот препарат следует с осторожностью, с обязательным проведением контрольного СМАД, и в случае выявления нарастания ИВ пониженным САД и/или ДАД этот препарат, вероятно, лучше заменить другим.

Наблюдение 2. Больная К., 49 лет, с отягощенной наследственностью по эссенциальной АГ, страдает АГ в течение 5 лет; обычные цифры АД 150—160/100 мм рт. ст. Регулярно не лечилась. Назначен амлодипин в суточной дозе 10 мг. Достигнут целевой уровень АД 130/80 мм рт. ст., который стабильно поддерживался в течение 1 мес наблюдения. До и после лечения амлодипином, по данным психометрического обследования, наблюдался нормальный ПЭФ.

Через 1 мес терапии амлодипином ИВ пониженным САД в ночные часы значительно вырос, а скорость и величина утреннего прироста САД несколько уменьшились, однако, несмотря на это, указанные гемодинамические сдвиги вряд ли можно считать благоприятными для больной.

До лечения и через 1 мес терапии амлодипином у больной К., по результатам СМАД, не было зарегистрировано показателей АД, находящихся ниже границ ауторегуляции мозгового, почечного и коронарного кровотока.

Таблица 1

Показатели СМАД у больной Г. до начала лечения и через 1 мес терапии амлодипином

Показатель	До лечения	После лечения
ИВ пониженным САД (ночь), %	0	72
СУП САД, мм рт. ст. за 1 ч	8,2	57
ВУП САД, мм рт. ст.	37	57

Показатели СМАД у больной К. до начала лечения и через 1 мес терапии амлодипином

Показатель	До лечения	После лечения
ИВ пониженным САД (ночь), %	4,6	75,7
СУП САД, мм рт. ст. за 1 ч	23,7	19,9
ВУП САД, мм рт. ст.	93	59

Вероятно, наихудшая клиническая и гемодинамическая ситуация наблюдается у тех больных, у которых до лечения амлодипином нагрузка пониженным САД в ночные часы не выявлялась вообще и впервые появилась на фоне терапии амлодипином. Такие больные в нашем исследовании составляли 16,7%. У части больных появление впервые нагрузки пониженным САД на фоне терапии амлодипином сопровождалось повышением СУП САД, что создавало неблагоприятные гемодинамические изменения у этих больных ночью и утром и представляет серьезную проблему ведения этих больных в клинике. Известно, что чаще всего инсульты у больных с АГ случаются в утренние часы [3, 8].

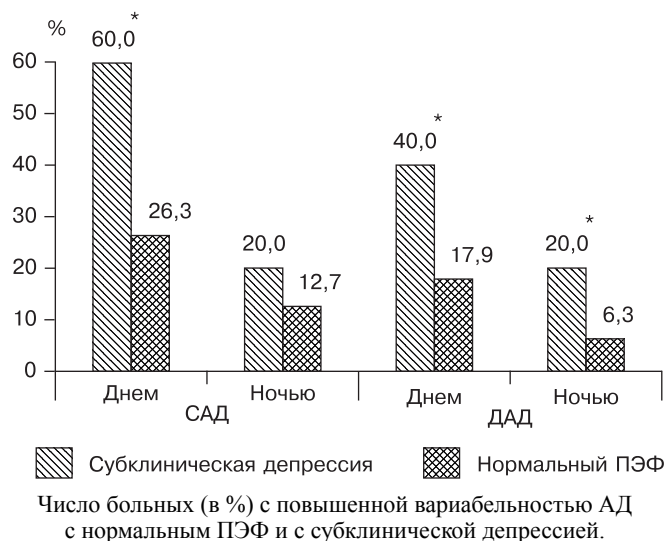
Таким образом, СМАД позволяет контролировать уровень артериальной гипотензии ночью и в ранние утренние часы в сочетании с повышенной СУП АД у больных и, таким образом, предупреждать развитие возможных сердечно-сосудистых эпизодов.

Проведен анализ показателей variability САД и ДАД за сутки, превышающих максимальную границу нормальных значений, согласно методическим рекомендациям проведения СМАД (2007) [9].

До лечения в группе больных с субклинической депрессией уже имелись повышенные показатели variability САД и ДАД днем и variability ДАД ночью по сравнению с аналогичными значениями у больных с нормальным ПЭФ ($p < 0,05$; см. рисунок).

Через 1 мес терапии амлодипином в группе больных с субклинической депрессией выявлено увеличение числа пациентов с повышенной variability САД в ночные часы с 12,5 до 50% ($p < 0,05$), а variability САД днем до и после лечения амлодипином достоверно не изменялась. Значительных изменений variability ДАД в дневные часы у этой группы больных на фоне лечения амлодипином не выявлено, тогда как в ночные часы отмечалось достоверное увеличение доли больных с повышенной variability ДАД с 12,5 до 40% ($p < 0,05$).

В группе больных с нормальным ПЭФ отмечалось достоверное увеличение числа больных с АГ (с 11,1 до 44,4%; $p < 0,05$), у которых повысился показатель variability ДАД ночью через 1 мес лечения ука-



занным препаратом. Достоверных различий в изменении показателей variability САД в течение суток и variability ДАД днем на фоне терапии амлодипином у больных этой группы не наблюдалось.

Результаты исследования показали, что, несмотря на исключительные фармакокинетические и фармакодинамические свойства блокатора кальциевых каналов III поколения амлодипина, назначение этого препарата больным с АГ должно быть дифференцированным, причем как у больных с субклинической депрессией (так как увеличивается variability САД и ДАД ночью), так и у больных с нормальным ПЭФ, поскольку у некоторых больных (16,7% от числа обследованных) variability АД, особенно ДАД ночью, становится избыточно высокой впервые под влиянием препарата. В обеих группах больных это приводило к увеличению нагрузки на органы-мишени: на сердце и сосуды головного мозга и т. д., но в группе больных с АГ с субклинической депрессией этот эффект был выражен в большей степени.

Выводы

1. Число женщин с АГ с пониженным САД в ночные часы независимо от состояния ПЭФ при проведении терапии амлодипином в течение 1 мес значительно увеличивается; при этом скорость утреннего подъема АД у большинства больных остается высокой. Сочетание значительного повышения ИВ нагрузки пониженным САД в ночные часы с высокой скоростью утреннего подъема АД предъявляет повышенные требования к ауторегуляции мозгового, почечного, коронарного кровотока.
2. У женщин с АГ на фоне терапии амлодипином отмечалось достоверное увеличение числа больных с повышенной variability АД в ночные часы в обеих исследуемых группах.
3. Показатели variability АД в течение суток у больных с субклинической депрессией до начала терапии амлодипином были выше, чем у больных с нормальным психоэмоциональным фоном.
4. Результаты исследования показали необходимость проведения СМАД у больных с АГ, получающих терапию амлодипином, для выявления больных с чрезмерным и длительным снижением АД в ночные часы с целью предупреждения осложнений, связанных с нарушением ауторегуляции кровотоков органов-мишеней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гераскина Л. А., Суслина З. А., Фоякин А. В. // Тер. арх. — 2001. — № 2. — С. 43—48.
2. Гераскина Л. А., Суслина З. А., Фоякин А. В., Шарытова Т. Н. // Тер. арх. — 2003. — № 12. — С. 32—36.
3. Протасов К. В., Боронова В. Б. // Артериальная гипертензия. — 2011. — Т. 17, № 6. — С. 531—536.
4. Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В., Цагарешвили Е. В., Гориева Ш. Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. — М., 2007.
5. Сидоренко Г. И. // Кардиология. — 2001. — № 5. — С. 82—86.
6. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Основы кардионеврологии. — М.: Медицина, 2001. — С. 19—23.
7. Сторжжаков Г. И., Шевченко О. П., Праскурничий Е. А. Артериальная гипертензия и сопутствующие заболевания. — М., 2006. — С. 112.
8. Суслина З. А., Гераскина Л. А., Фоякин А. В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. — М., 2006.
9. Stranggaard S. // Circulation. — 1976. — Vol. 53. — P. 720—727.

Поступила 15.05.12