

# ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ, ФОЗИНОПРИЛОМ И МЕТОПРОЛОЛОМ

А.Л. Хохлов, М.И. Шуникова, А.Ю. Соснин, И.Н. Каграманян, Л.А. Лисенкова

Кафедра клинической фармакологии, Ярославская государственная медицинская академия  
Клиническая больница №2, Ярославль

## Гемодинамические показатели у больных артериальной гипертонией на фоне терапии амлодипином, фозиноприлом и метопрололом

А.Л. Хохлов, М.И. Шуникова, А.Ю. Соснин, И.Н. Каграманян, Л.А. Лисенкова

Кафедра клинической фармакологии, Ярославская государственная медицинская академия, Клиническая больница №2, Ярославль

**Цель.** Оценить эффективность антигипертензивной терапии антагонистом кальция (амлодипин), ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (фозиноприл) и  $\beta$ -блокатором (метопролол) у больных артериальной гипертонией (АГ) с учетом влияния на центральную и периферическую гемодинамику.

**Материал и методы.** Обследовано 60 пациентов с АГ I–II стадии, 1–2 степени. Пациенты были разделены на 3 группы. Больные 1-й группы получали амлодипин (Тенокс) в дозе 5–10 мг/сут, 2 – фозиноприл (Моноприл) 10–20 мг/сут, 3 – метопролол (Метокард) в дозе 50–200 мг/сут. При необходимости больным каждой группы добавляли диуретик. До начала и через 6 мес лечения проводили суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиографию, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и магистральных артерий головы, пробу с реактивной гиперемией и нитроглицерином.

**Результаты.** Амлодипин, фозиноприл и метопролол были равны по антигипертензивной эффективности. Амлодипин в большей степени снижал массу миокарда и улучшал диастолическую функцию левого желудочка по сравнению с фозиноприлом и метопрололом. Амлодипин и фозиноприл положительно влияли на сосудистое ремоделирование. Метопролол уменьшал утренний подъем АД и частоту сердечных сокращений, однако не влиял на вариабельность систолического АД.

**Заключение.** При равной антигипертензивной эффективности амлодипина, фозиноприла и метопролола их влияние на сердце и сосуды, показатели суточного ритма АД и гемодинамику различается.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, диастолическая дисфункция, вариабельность артериального давления, гемодинамика, эндотелиальная функция

**РФК 2007;4:33–38**

## Effects of amlodipine, fosinopril and metoprolol on hemodynamics in hypertensive patients

A.L. Hohlov, M.I. Shunikova, A.Yu. Sosnin, I.N. Kagramanyan, L.A. Lisenkova

Clinical Hospital №2, Yaroslavl

**Aim.** To assess an efficacy of antihypertensive therapy with calcium antagonist, angiotensin converting enzyme inhibitor and  $\beta$ -blocker in patients with arterial hypertension (AH) taking into account influence on central and peripheral hemodynamics.

**Material and methods.** 60 patients with AH of I-II stage, 1–2 grade were studied. They were split in 3 groups. Patients of the first group received amlodipine (Tenox), 5–10 mg/d, the second group – fosinopril (Monopril), 10–20 mg/d and the third group – metoprolol (Metocard), 50–200 mg/d. Diuretics were added when necessary. Ambulatory blood pressure (BP) monitoring, echocardiography, ultrasound investigation of brachiocephalic and main cerebral arteries, test on reactive hyperemia and nitroglycerine were conducted before and after 6 months of therapy.

**Results.** Amlodipine, fosinopril and metoprolol had similar antihypertensive effect. Amlodipine was more effective in comparison with fosinopril and metoprolol in reduction of left ventricular (LV) myocardial mass and improving of LV diastolic function. Amlodipine and fosinopril had positive effect on vascular remodeling. Metoprolol reduced in BP morning elevation and heart rate, but had no effect on systolic BP variability.

**Conclusion.** Amlodipine, fosinopril and metoprolol have similar antihypertensive effect but different influence on the heart, arteries, BP variability and hemodynamics.

**Key words:** arterial hypertension, diastolic function, blood pressure variability, hemodynamics, endothelial function

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4:33–38**

## Введение

В структуре общей заболеваемости сердечно-сосудистая патология занимает 13,3%. Болезнями системы кровообращения страдает около 20% населения страны (19,4 тыс. на 100 тыс. населения) [3, 16].

Артериальная гипертония (АГ) – распространенное заболевание, приводящее к развитию серьезных осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда и мозгового инсульта. На первом этапе в профилактике этих осложнений наибольшее значение придавалось собственно снижению артериального давления (АД), так как установлена прямая линейная связь между снижением систолического АД (САД) и уменьшением заболеваемости и летальности от инсульта, коронарной болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний [4, 6]. В исследованиях STOP-Hypertension-2 [20]

и TOMHS [21] не было найдено различий в эффективности различных антигипертензивных препаратов в отношении клинических исходов АГ. Результаты более поздних исследований не столь однозначны. Так, исследование VALUE свидетельствовало о сопоставимой эффективности амлодипина и валсартана в отношении снижения риска инсульта, однако в группе больных, получавших амлодипин, снижение риска инсульта было отмечено раньше, вероятно, вследствие более раннего и выраженного снижения АД. В исследовании LIFE лозартан оказался более эффективным, чем ателолол, в предупреждении сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта миокарда [12].

Повышенное АД является самой частой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). В 4/5 всех случаев сердечная недостаточность

(СН) ассоциируется с АГ, и лишь у 2/3 больных – с ишемической болезнью сердца (ИБС). Более 55% больных с явной СН имеют практически нормальную сократимость миокарда (фракция выброса [ФВ] левого желудочка [ЛЖ] > 50%). В этом случае говорят о СН с сохраненной систолической функцией. Такая СН более чем в 90% случаев обусловлена диастолической дисфункцией [1, 25, 28]. Согласно Рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по СН (ОССН) по диагностике и лечению ХСН, для профилактики СН у больных АГ следует использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики и их комбинацию; применение блокаторов кальциевых каналов считается менее предпочтительным. По данным мета-анализа, антагонисты кальция не уступают другим антигипертензивным средствам по влиянию на риск коронарной болезни сердца, основных сердечно-сосудистых исходов, смерти от сердечно-сосудистых и любых причин, но менее эффективны в профилактике СН [17]. Результаты исследований влияния длительно действующих блокаторов кальциевых каналов на риск развития СН неоднозначны. Так, амлодипин в исследовании PRAIS I и II и феллодипин в исследовании V-HeFT III не ухудшали прогноз больных ХСН [18, 27]. В исследовании ALLHAT прием амлодипина сопровождался повышением фатальной и нефатальной СН у всех пациентов с АГ [27]. Терапия нифедипином в форме гастроинтестинальной терапевтической системы (ГИТС) в исследовании ACTION у больных стабильной стенокардией привела к снижению риска СН на 29% по сравнению с плацебо [24]. Так как блокаторы кальциевых каналов относятся к числу средств первой линии в лечении АГ, особенно у больных группы высокого риска, их влияние на прогноз ХСН приобретает принципиальное значение.

Патологические изменения в сердечно-сосудистой системе и нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения при артериальной гипертензии зависят от состояния системной гемодинамики [15].

Цель исследования – комплексная сравнительная оценка эффективности антигипертензивной терапии антагонистом кальция (амлодипином), иАПФ (фозиноприлом) и бета-блокатором (метопрололом) у больных артериальной гипертензией с учетом показателей центральной и периферической гемодинамики.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 33 до 66 лет (средний возраст  $52,5 \pm 7,4$  года) с АГ I-II степени, индексом массы тела (ИМТ)  $31,59 \pm 4,75$  кг/м<sup>2</sup>. Средняя длительность артериальной гипертензии составляла 9,7 лет (от 1 до 33 лет). Ди-

агноз артериальной гипертензии был установлен на основании общеклинических методов. Критериями исключения из исследования были непереносимость исследуемых препаратов, ХСН II и более ФК по NYHA, инфаркт миокарда в анамнезе, нарушение мозгового кровообращения (менее чем за 6 мес до включения в исследование), симптоматическая АГ, выраженная почечная недостаточность, декомпенсация функции щитовидной железы и любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии, АВ блокада II и III степени, брадикардия (50 и менее уд/мин), синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла.

Больные были рандомизированы на три группы по 20 человек в каждой. Пациенты разных групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, среднему уровню АД (табл. 1 и 2). Больные 1-й группы получали в качестве гипотензивной терапии амлодипин (тенокс, KRKA, Словения) в дозе 5-10 мг/сут, 2-й - фозиноприл (моноприл Bristol-Myers Squibb, Италия) 10-20 мг/сут, 3-й - метопролол (метокард, Polpharma, Польша) в дозе 50-200 мг/сут. При необходимости больным каждой группы добавляли диуретик (гипотиазид 12,5-25мг/сут или индапамид 2,5мг/сут).

Включение в исследование проводилось после предварительного «отмывочного» периода, равного 5 периодам полувыведения ранее получаемых гипотензивных препаратов. Обследование проводилось при скрининге и через 6 мес. Гемодинамические показатели оценивали с помощью дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов, магистральных артерий головы и шеи, сосудов почек, эхокардиографии на аппарате «Vivid-3 Expert» (General Electric). Сократительную способность миокарда левого желудочка анализировали путем измерения ФВ ЛЖ с помощью двумерной ЭХО-КГ (модифицированный метод Симпсона). Диастолическую функцию левого желудочка сердца оценивали по трансмитральному диастолическому потоку и кровотоку по легочным венам. Суточное мониторирование АД проводилось на аппарате BPLab (Россия). Интервалы измерения АД в период бодрствования со-

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
Возраст, лет	53,1±9,4	51±6,5	53,6±5,3
Пол: женщины	15 (75%)	14 (70%)	19 (95%)
мужчины, n (%)	5(25%)	6 (30%)	1(5%)
Длительность заболевания, лет	9,2 (от 1 до 33)	8 (от 1 до 20)	10,6 (от 2 до 30)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,3±5,1	30,8±4,6	34,0±4,6
Сахарный диабет, n (%)	2 (10%)	2 (10%)	0 (0%)
Узловой зоб, n (%)	5 (25%)	5 (25%)	5 (25%)

Таблица 2. Динамика показателей АД в результате лечения (сокращения в тексте)

Показатель		амлодипин			фозиноприл			метопролол		
		среднее	Δ	p	среднее	Δ	p	среднее	Δ	p
САД день, мм рт. ст	до лечения	145,5±12,22			143,5±9,53			147,1±10,54		
	через 6 мес	136,2±10,28	-6,4%	0,0003	133,0±9,08	-7,4%	0,0002	137,3±6,77	-6,7%	0,002
ДАД день, мм рт. ст	до лечения	90,9±5,55			90,4±6,84			89,8±5,23		
	через 6 мес	86,6±6,82	-4,7%	0,006	82,3±5,75	-8,4%	0,001	85,2±5,76	-5,1%	0,0009
Вариабельность САД день, мм рт. ст	до лечения	13,3±2,99			13,3±2,77			14,8±4,51		
	через 6 мес	11,9±2,42	-10,7%	0,012	12,1±2,03	-9,0%	0,018	15,0±2,04	0,9%	0,97
Вариабельность ДАД день, мм рт. ст	до лечения	9,6±2,25			9,6±1,88			11,3±3,15		
	через 6 мес	9,1±1,98	-5,2%	0,191	8,5±1,27	-11,8%	0,025	11,9±3,13	4,9%	0,852
ЧСС уд/мин день	до лечения	78,2±8,76			73,6±8,8			81,2±8,91		
	через 6 мес	79,9±9,48	2,2%	0,156	72,1±10,04	-2,0%	0,163	76,6±9,79	-8,1%	0,01
САД ночь, мм рт. ст	до лечения	129,8±14,26			124,1±11,37			122,3±11,42		
	через 6 мес	120,5±9,94	-7,2%	0,005	118,1±11,02	-4,8%	0,008	119,5±6,39	-2,2%	0,279
ДАД ночь, мм рт. ст	до лечения	77,1±6,46			74,6±9,03			71,7±6,67		
	через 6 мес	73,4±6,53	-4,9%	0,04	71,4±6,81	-4,3%	0,028	70,8±5,11	-1,3%	0,601
Вариабельность САД ночь, мм рт. ст	до лечения	10,3±2,66			10,6±2,41			12,4±3,51		
	через 6 мес	10,3±1,88	-0,2%	0,97	10,8±3,58	2,1%	0,616	11,0±2,79	-11,3%	0,179
Вариабельность ДАД ночь, мм рт. ст	до лечения	7,9±1,98			7,9±2,03			8,7±2,5		
	через 6 мес	8,4±1,79	7,0%	0,247	8,6±3,02	7,6%	0,616	8,2±2,77	-5,9%	0,794
ЧСС уд/мин ночь	до лечения	65,1±5,7			60,5±7,15			66,8±7,28		
	через 6 мес	66,9±5,28	2,8%	0,212	59,0±7,49	-2,5%	0,434	62,8±7,84	-5,9%	0,004
Утренний подъем САД, мм рт. ст	до лечения	48,9±11,47			46,4±14,17			63,0±17,87		
	через 6 мес	39,9±6,23	-18,4%	0,017	41,6±11,69	-10,3%	0,035	47,5±21,91	-24,6%	0,002
Утренний подъем ДАД, мм рт. ст	до лечения	35,6±7,07			36,2±12,25			42,3±10,41		
	через 6 мес	32,6±7,31	-8,4%	0,222	31,7±7,7	-12,4%	0,198	40,3±19,81	-4,6%	0,243
ПАД, мм рт. ст	до лечения	53,7±9,21			52,3±5,82			55,7±9,13		
	через 6 мес	48,9±5,65	-9,0%	0,006	49,2±6,4	-6,0%	0,001	51,4±5,98	-7,7%	0,03

ставляли 15 мин, в период сна – 30 мин. Для оценки функции эндотелия проводили пробу с реактивной гиперемией и нитроглицерином [5, 7]. Степень вазодилатации оценивали с помощью линейного ультразвукового датчика (10 МГц).

Для статистической обработки данных использовали пакет программ Statistica 6.0 и БИОСТАТ. Оценивали характер распределения по W критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения групп проводился дисперсионный анализ и ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису. Достоверность изменений в группах оценивали с помощью критерия t Стьюдента для нормально распределенных величин и критерия Вилкоксона при несоответствии выборки нормальному распределению. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где M – средняя арифметическая,  $\sigma$  – стандартное отклонение по выборке.

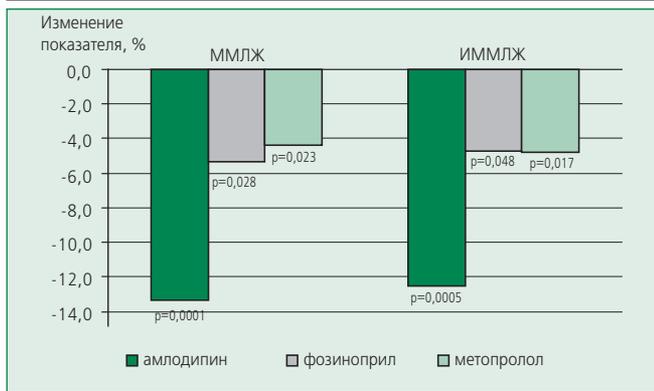
## Результаты и обсуждение

В результате лечения целевые показатели АД были достигнуты во всех группах в 80% случаев. Средняя суточная доза амлодипина составила  $6,9 \pm 2,9$  мг, в 50% случаев потребовалась комбинация с диуретиком. В группе фозиноприла средняя доза за сутки составляла  $16,6 \pm 4,9$  мг. Комбинированная терапия использо-

валась также в 50% случаев. В третьей группе использовалась следующая терапия: метопролол в средней дозе  $96,6 \pm 51,6$  мг/сут и диуретик в 60% случаев.

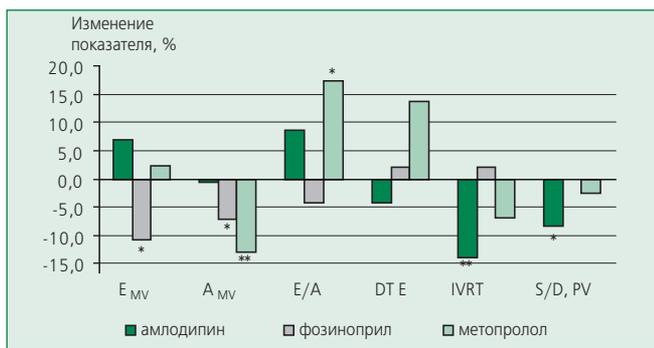
На фоне лечения во всех группах наблюдалось значимое снижение САД и диастолического АД (ДАД) в дневные часы (табл. 2), снижение вариабельности САД днем в группах амлодипина и фозиноприла на 10,7% ( $p=0,012$ ) и 9,0% ( $p=0,018$ ), соответственно. В группе метопролола статистически значимого изменения вариабельности АД не было. При сравнении групп между собой после 6 месяцев лечения по вариабельности САД и ДАД в дневные часы было выявлено статистически значимое отличие группы, получающей метопролол по этим показателям ( $p < 0,0001$ ). Во всех группах имело место уменьшение величины утреннего подъема АД, в большей степени у пациентов, получающих метопролол и амлодипин: на 24,6% ( $p=0,002$ ) и 18,4% ( $p=0,017$ ), соответственно. Уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) наблюдалось у пациентов, получающих метопролол. В группах амлодипина и фозиноприла ЧСС практически не изменялась.

Во всех группах наблюдалось положительное влияние на ремоделирование сердца в виде уменьшения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Более выраженный эффект наблюдался у пациентов, получавших амлодипин (рис. 1). Все пациенты, участвующие



**Рис.1. Влияние антигипертензивной терапии на ремоделирование сердца**

Абсолютные значения ММЛЖ (масса миокарда левого желудочка), индекса ММЛЖ (индекс ММЛЖ) до и после лечения не имели значимых различий между группам



**Рис.2. Показатели диастолической функции**

\*- p<0,05, \*\*- p<0,01. Между группами исходно и через 6 мес статистически значимых различий не было. E<sub>MV</sub> – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; A<sub>MV</sub> – пиковая скорость в период позднего диастолического наполнения левого желудочка; DT E – время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка; IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; S/D, PV – отношение пиковой систолической к диастолической скорости антеградных потоков легочных вен

в исследовании, имели нормальную систолическую функцию. На фоне лечения наблюдался значимый прирост ФВ ЛЖ в группе амлодипина на 4,9% (исходно 61,7±4,4%, через 6 мес 64,7±5,8%, p=0,03). В группе фозиноприла имела место такая же тенденция: ФВ ЛЖ увеличилась на 5,7%, однако изменения не достигли уровня статистической значимости (исходно 62,1±5,9%, через 6 мес 65,7±4,5%, p=0,16). На фоне терапии метопрололом ФВ ЛЖ незначительно снижалась на 1,4% (с 65,9±4,4% до 65,0±4,7%, p=0,65).

Для оценки диастолической функции в настоящее время используются следующие показатели диастолического трансмитрального кровотока: максимальная скорость раннего пика (E), максимальная скорость предсердной систолы (A), соотношение E/A, время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT E), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИР), скоростные потоки легочного венозного спектра [8]. Те-

рапия амлодипином оказывала положительное влияние на диастолическую функцию ЛЖ: наблюдалось статистически значимое уменьшение ВИР на 13,9% (p=0,006), возрастание E на 6,8% (p=0,006), увеличение соотношения E/A на 8,5% (p=0,227) и снижение систоло-диастолического отношения антеградных потоков легочных вен на 8,3% (p=0,048). В группе фозиноприла, напротив, наблюдалось снижение пиков диастолического трансмитрального кровотока и их соотношения. На фоне терапии метопрололом наблюдалось увеличение E/A на 17,4% (p=0,046), в основном, за счет уменьшения A (-12,5%, p=0,005) (рис. 2). Это, несомненно, имеет большой интерес, учитывая спорный вопрос о возможности использования антагонистов кальция у больных ХСН [9].

Для количественного анализа кровотока в артериях используют параметры доплерограммы и рассчитанные на их основе индексы. Одним из признаков ангиоспазма является увеличение индекса циркуляторного сопротивления (RI) [11]. В группах амлодипина и метопролола наблюдалось снижение линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии на 5,3% (p=0,33) и 5,4% (p=0,20) соответственно. RI в группе, получающей фозиноприл, уменьшился на 2,2%, в группе амлодипина и метопролола - увеличился на 1,1% и 1,6%, соответственно. Изменения сосудистого сопротивления во всех группах не достигали уровня статистической значимости.

При различных сердечно-сосудистых заболеваниях снижается способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы. Мы наблюдали улучшение показателя эндотелийзависимой вазодилатации на 21,7% (p=0,57) в группе фозиноприла. На фоне терапии амлодипином и метопрололом этот показатель снизился на 1,2% (p=1,0) и 4,7% (p=0,822).

Широко обсуждается вопрос о роли дисфункции эндотелия в сосудистом ремоделировании. При АГ происходит утолщение средней оболочки сосудов, уменьшение просвета и увеличение внеклеточного матрикса. Это, в свою очередь, приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления и таким образом способствует стабилизации и усугублению АГ. В нашем исследовании исходно не было различий между группами по толщине комплекса интима-медиа (p=0,575). На фоне лечения было выявлено уменьшение этого показателя во всех группах: в первой на 11,6% (p=0,0002), во второй – на 17,8% (p=0,003), в третьей – на 8,0% (p=0,103), однако межгрупповые различия абсолютных величин отсутствовали (p=0,103).

Поскольку дислипидемия увеличивает суммарный риск осложнений, преимущество должно отдаваться метаболически нейтральным антигипертензивным препаратам. В нашем исследовании динамика уровня липидов во всех группах не достигала уровня статисти-

ческой значимости, межгрупповых различий получено не было (рис. 3). Наиболее благоприятное влияние на уровень липидов в крови отмечено в группе, получающей фозиноприл. На фоне лечения метопрололом наблюдались отрицательные изменения в липидном спектре. Амлодипин занимал промежуточное положение.

В оценке эффективности и безопасности лечения АГ большое значение имеют изменения, происходящие в почках. В основе повреждающего действия АГ на почки лежат процессы внутрпочечной гипертензии и гиперфильтрации, связанные с передачей системного давления на клубочковый аппарат почки [6]. Развитие гипертонической нефропатии ухудшает прогноз заболевания. Исходя из этого преимущества (учитывая необходимость длительного приема препаратов), должны отдаваться лекарственным средствам, не оказывающим неблагоприятного действия на внутрпочечный кровоток.

В нашем исследовании сопротивление в междольковых и дуговых артериях исходно было в пределах нормальных значений у всех пациентов и статистически между группами не различалось ( $p=0,553$  и  $p=0,772$ , соответственно) (рис. 4). Через 6 мес лечения RI междольковых артерий также не различались ( $p=0,258$ ), в дуговых артериях имели место значимые различия ( $p=0,029$ ). В группе метопролола сосудистое сопротивление в дуговых артериях увеличивалось на 4,1% ( $p=0,03$ ). В группах амлодипина и фозиноприла показатель RI снижался на 3,5% ( $p=0,078$ ) и 3,1% ( $p=0,12$ ), соответственно. В междольковых артериях сосудистое сопротивление на фоне лечения фозиноприлом уменьшалось на 3,5% ( $p=0,01$ ).

Концентрация креатинина в крови менялась незначительно: в группе амлодипина и фозиноприла снизилась на 5,4% ( $p=0,49$ ) и 2,9% ( $p=0,25$ ), соответственно, а в группе метопролола увеличилась на 0,7% ( $p=0,22$ ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле Cockcroft-Gault, на фоне лечения амлодипином и фозиноприлом увеличилась на 4,2% ( $p=0,43$ ) и 4,8% ( $p=0,09$ ), соответственно, а в группе метопролола уменьшилась на 12,0% ( $p=0,22$ ).

Таким образом, при равной эффективности амлодипина, фозиноприла и метопролола в отношении снижения АД имеют место различные эффекты этих препаратов на сердце и сосуды, показатели суточного ритма АД и некоторые гемодинамические показатели. На фоне лечения амлодипином и фозиноприлом в отличие от метопролола наблюдалось снижение вариабельности САД и ДАД в дневные часы. Это можно расценивать в качестве предиктора благоприятного прогноза. Известно, что увеличение вариабельности САД сопровождается ранним формированием поражения «органов-мишеней», большей частотой мозговых ин-

сультов, инфарктов миокарда, хронической почечной недостаточности [10, 14, 19].

Более выраженное снижение ММЛЖ сердца было выявлено в группе амлодипина. Уменьшение степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) улучшает прогноз больных АГ, значительно снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно Фремингемскому исследованию, при регрессе ГЛЖ смертность от сердечно-сосудистых заболеваний уменьшается на 25% [22]. Кроме того, в ряде исследований выявлена тесная корреляция между выраженностью ГЛЖ и нарушением его диастолической функции [2]. В нашем исследовании улучшение диастолической функции также наблюдалось в группе амлодипина. Систолическая функция сердца улучшалась в группах амлодипина и фозиноприла.

Фозиноприл оказывал значимый положительный эффект на ремоделирование сосудов и эндотелиальную функцию. На фоне лечения было выявлено уменьшение толщины комплекса интима-медиа во всех группах, значимое на фоне приема амлодипина и фозиноприла. Результаты позволяют говорить о регрессе сосудистого ремоделирования в головном мозге, а это, в свою очередь, способствует улучшению кровоснабжения мозга [13, 23].

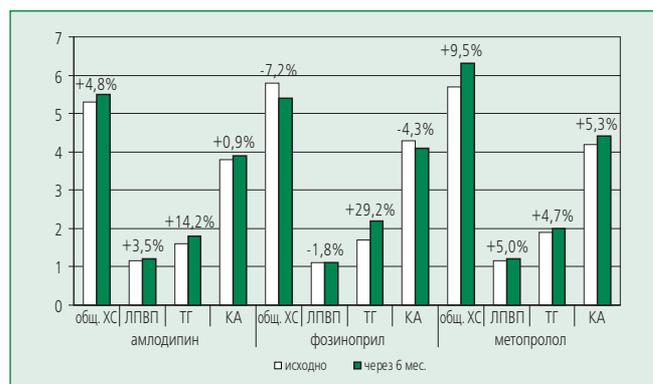


Рис. 3. Уровни липидов (ммоль/л) и коэффициент атерогенности на фоне терапии

Между группами исходно и через 6 мес значимых различий не было. Общ. ХС – общий холестерин, ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, КА – коэффициент атерогенности

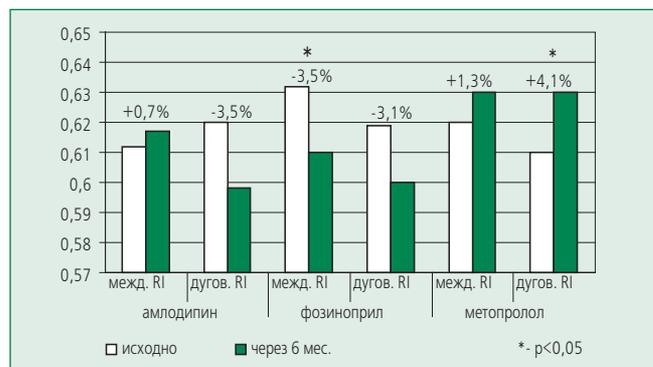


Рис. 4. Динамика сосудистого сопротивления (RI) междольковых и дуговых почечных артерий

Выраженное улучшение почечной гемодинамики отмечалось на фоне лечения фозиноприлом. В группе амлодипина почечное сопротивление также снижалось, однако это снижение не достигало уровня статистической значимости. Полученные данные могут быть связаны с исходно нормальной почечной гемодинамикой. В группе метопролола сосудистое сопротивление почечных артерий несколько увеличивалось. Таким образом, нефропротективным эффектом обладал ингибитор АПФ и антагонист кальция.

## Выводы

- На фоне терапии амлодипином отмечаются более выраженное снижение массы миокарда и статистически значимое улучшение диастолической функции левого желудочка по сравнению с фозиноприлом и метопрололом. Амлодипин оказывает положительное влияние на сосудистое ремоделирование.
- Фозиноприл оказывает выраженное положительное действие на ремоделирование сосудов и функцию эндотелия, улучшает почечную гемодинамику.
- На фоне терапии метопрололом наблюдается значимое уменьшение величины утреннего подъема АД и частоты сердечных сокращений, однако отсутствует влияние на вариабельность САД и несколько увеличивается сосудистое сопротивление почечных артерий.

## Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечная недостаточность. 2004;5(1):4-7.
2. Алехин М.Н., Седов В.П. Факторы, влияющие на диастолическую функцию левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Тер арх 1996; 9:23-6.
3. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная недостаточность 2003; 4 (3):116-21.
5. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. Кардиология 1997;7:41-6.
6. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. Монография. М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
7. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии. Consilium medicum. Приложение 2005;7(1):31-8.
8. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. Consilium medicum. Сердечная недостаточность 2000;1(2), 38-41.
9. Отрохова Е.В. Возможности патогенетического лечения больных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Клин фармакол тер 2007;16(3):53-9.
10. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Варакин Ю.А. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторирования) при мягкой артериальной гипертонии. Тер арх 1994;66:70-3.
11. Симоненко В.Б., Цоколов А.В., Фисун А.Я. Функциональная диагностика: Руководство для врачей общей практики. М.: Медицина, 2005.
12. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Антигипертензивная терапия – новая стратегия защиты мозга. Клин фармакол тер 2006;5(5):80-4.
13. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
14. Тихонов П.П., Соколова Л.А. Особенности регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных с артериальной гипертонией с нарушением суточного профиля артериального давления. Кардиология 2007;(1):16-21.
15. Яхно Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия. Методические рекомендации. М.: РКИ Северо-пресс, 2004.
16. Информационные материалы под редакцией Стародубова В.И., Хальфина Р.А., Баранов А.А. и др. «Врачам стационарных лечебно-профилактических учреждений». Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – 64 с.
17. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. Lancet 2003;362:1527-35.
18. Cohn J.N., Ziesch S., Smith R. et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation 1997;96(3):856-63.
19. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J Hypertens 1993;11:1133-7.
20. Kannel W.B., Wilson P.W.F., Zhang T.J. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. The interaction between hypertension, glucose intolerance, and CHD (coronary heart disease). Am. Heart J Suppl 1991;121 (4 pt 2):1268-73.
21. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al. JAMA 1993; 270: 713–24.
22. Pepine C.J., Celermajer D.S., Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. University of Florida, 1998.
23. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. Lancet 2004;364:849-57.
24. Staessen JA, Wang J. Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke. Lancet 2001;385:1026-7.
25. Thackray S, Witte K, Clark A.L., Cleland J.G. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALLHAT. Eur J Heart Fail 2000;2(2):209-12.
26. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
27. Zile M.R., Gaasch W.H., Carrol J.D. et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation 2001;104(7):779-82.