

Е.Е. Васюта ... Влияние фелодипина-ЕР на микроциркуляцию при АГ

Роль микроциркуляторных изменений в реализации антигипертензивного действия фелодипина-ЕР у больных гипертонической болезнью

Е.Е. Васюта, Е.Н. Агапова

Кубанская государственная медицинская академия. Краснодар, Россия

Role of microcirculation in felodipine-ER antihypertensive effect implementation in patients with essential hypertension

Е.Е. Vasyuta, Е.Н. Agapova

Kuban State Medical Academy. Krasnodar, Russia

Цель исследования. Изучить влияние пролонгированной формы фелодипина-ЕР (Ф) на микроциркуляцию (МЦ) у больных гипертонической болезнью (ГБ) и оценить его значение.

Материалы и методы. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и конъюнктивальная биомикроскопия проведены у 16 мужчин и 19 женщин (средний возраст $50,2 \pm 2,1$ года) со стабильной ГБ с I и II степенями артериальной гипертонии (АГ) исходно и после 4-х недельной терапии Ф в дозе 5-10 мг/сут однократно.

Результаты. Антигипертензивный эффект получен у 89% больных с достижением целевого уровня АД у 62% пациентов. Достоверное снижение систолического АДср (САД) со $150,1 \pm 1,2$ до $134,7 \pm 1,8$ мм рт.ст. и диастолического АДср (ДАД) с $98,8 \pm 1,2$ до $89,3 \pm 1,2$ мм рт.ст. в дневные часы; САДср с $138,1 \pm 1,7$ до $126,6 \pm 2,3$ мм рт.ст. и ДАДср с $88,0 \pm 1,9$ до $79,1 \pm 0,9$ мм рт.ст. в ночные, сопровождалось достоверным снижением показателей нагрузки давлением в указанные периоды суток. Ф не влиял на вариабельность и суточный профиль АД. Эффективное снижение АД сопровождалось дилатацией артериол без изменения диаметра венул, увеличением числа функционирующих капилляров, возрастанием скорости внутрисосудистого кровотока и снижением агрегации эритроцитов.

Заключение. Фелодипин-ЕР в дозе 5-10 мг/сут однократно обладает высокой антигипертензивной эффективностью (62%), что в определенной степени связано с его положительным влиянием на МЦ.

Ключевые слова: Гипертоническая болезнь, микроциркуляция, суточное мониторирование артериального давления, лечение, антагонисты кальция.

Aim. To research the action of felodipine (F) on microcirculation (MC) and assess its importance.

Materials and methods. 24-hour blood pressure (BP) monitoring and conjunctival angioscopy were performed in 16 male and 19 female, mean age $50,2 \pm 2,1$ with I and II stages of arterial hypertension before and after 4 weeks of felodipine oral administration 5-10 mg once daily.

Results. The antihypertensive response rate was 89%, the aimed level of blood pressure was found on 62% of treated patients. A significant reduction of systolic BP from $150,1 \pm 1,2$ to $134,7 \pm 1,8$ mm.Hg., diastolic BP from $98,8 \pm 1,2$ to $89,3 \pm 1,2$ mm.Hg. during the day time and systolic BP from $138,1 \pm 1,7$ to $126,6 \pm 2,3$ mm.Hg., diastolic BP from $88,0 \pm 1,9$ to $79,1 \pm 0,9$ mm.Hg. — night time was observed throughout the treatment period with significant reduce of BP load parameters without changing BP variability and negative influence on circadian BP rhythm. Blood pressure-lowering effect of F was conditional on arterioldilatation, increasing of perfused capillary density and blood flow velocity, decreasing erythrocyte aggregation without venulodilatation.

Conclusion. Felodipine-ER 5-10 mg once daily showed a high antihypertensive response (62%), which was associated with valid regulation of microcirculation.

Keywords: Hypertension, blood pressure monitoring, microcirculation, calcium antagonist, felodipine.

© Коллектив авторов, 2003

350033 г.Краснодар, ул. Мира, 90 кв.7;
тел.: 64-72-61; 45-15-06; e-mail: s_oransky@yahoo.com

Артериальная гипертония

Антагонисты кальция, производные дигидропиридина (АКД), зарекомендовали себя как препараты, эффективно снижающие высокое артериальное давление (АД). Лечение гипертонической болезни (ГБ) и других форм артериальной гипертонии (АГ) является основной областью их клинического применения [1,2]. В настоящее время приоритетным является использование пролонгированных лекарственных форм [3,4]. Фелодипин-ER (Ф), АКД второго поколения, — препарат с замедленным высвобождением действующего вещества, рекомендуемый для применения один раз в сутки [5].

У больных ГБ формирование гемодинамической основы заболевания — повышенного периферического сосудистого сопротивления, происходит на уровне микрогемодинамики (МЦ). Из всех известных АКД фелодипин-ER обладает самой высокой вазоселективностью [6]. В доступной литературе отсутствуют работы, посвященные изучению действия Ф на систему МЦ в целом или на различные ее отделы.

Цель исследования — изучение влияния Ф на состояние МЦ у пациентов с ГБ и оценка его участия в реализации антигипертензивного действия препарата.

Материалы и методы

В исследование включены 35 больных (16 мужчин и 19 женщин) стабильной ГБ с I и II степенью АГ (по критериям ВОЗ 1999 г.) [7]. Больные были в возрасте от 35 до 75 лет (средний возраст $50,2 \pm 2,1$), с длительностью заболевания от 1 до 23 лет (в среднем $8,9 \pm 3,0$). Диагноз ГБ верифицирован при клиническом обследовании больных и исключении вторичных форм АГ по общепринятой схеме [1]. Все больные в течение недели до начала исследования не получали антигипертензивную терапию. Критериями исключения из исследования служили: ишемическая болезнь сердца, недостаточность кровообращения, сахарный диабет и другие заболевания, требующие медикаментозной коррекции. Все больные принимали фелодипин-ER (Плендил®, фирма «Астра», Швеция) в дозе 5–10 мг один раз в сутки в течение 4-х недель. Дозу подбирали индивидуально, в зависимости от эффекта, снижения диастолического АД (ДАД) до 90 мм рт.ст. или на 10% от исходного уровня. На вторые сутки после поступления в стационар при приеме плацебо всем пациентам выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), исследовалось состояние МЦ бульбарной конъюнктивы. По истечении срока лечения обследования проводились повторно.

Критерием эффективности антигипертензивной терапии по данным СМАД служило снижение среднесуточного ДАД на 5 мм рт.ст. и более от исходного. Целевыми рассматривались уровни АД 140/90 мм рт.ст. для дневного времени и 120/80 мм рт.ст. для ночного [8].

В исследовании использовали амбулаторную систему СМАД TM-2421 AND (Япония) с определением АД одновременно аускультативным и осциллометрическим методами. Интервалы между измерениями составили 15 минут днем (с 7 до 23 ч), 30 минут ночью (с 23 до 7 ч). Анализировались результаты СМАД, при которых неудачные измерения не превышали 30%. Полученные данные обрабатывались компьютерной программой. В период СМАД больные вели дневник, в котором отмечали существенные моменты поведенческой активности, качество сна. Перед статистической обработкой полученные данные корректировались с учетом записей в дневнике пациента.

Анализировались следующие показатели: усредненные по времени значения систолического АД (САДср) и ДАДср за сутки, день и ночь; «нагрузка давлением» по индексу времени (ИВ) — проценту измерений, превышающих нормальные показатели и нормированному индексу площади (ИПН), определяемому площадью фигуры, ограниченной кривой повышенного АД и линией критических значений АД во время сна и бодрствования, соотнесенной ко времени анализа; вариабельность АД (ВАР) — процентное отношение стандартного отклонения варьирующей величины АД к ее среднему значению; степень ночного снижения АД — по суточному индексу (СИ) — разность между усредненными значениями АД в период бодрствования и сна, соотнесенную к усредненным дневным значениям АД и выраженную в процентах.

Состояние МЦ исследовалось методом бульбарной ангиоскопии с калиброметрическим анализом полученных данных с помощью микроскопа МБС-10 и объективной оценки результатов путем серийной микрофото съемки. Использовалась методика В.С. Волкова и соавт. 1976 [9] с определением конъюнктивальных индексов периваскулярных (КИ-1), сосудистых (КИ-2) и внутрисосудистых изменений (КИ-3).

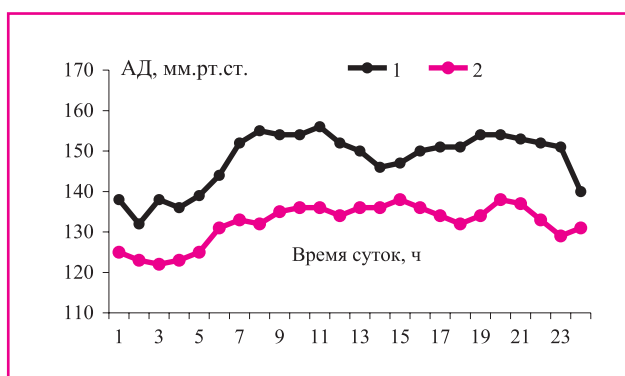
Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики с представлением данных в виде средней величины и ее стандартного отклонения ($M \pm m$). Для сравнения использовался парный t-тест Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии Ф по данным СМАД антигипертензивный эффект был получен у 89% больных с достижением целевого уровня АД у 62% пациентов. Зафиксировано достоверное снижение САДср на 15,4%, ДАДср на 9,5% в дневные часы и САДср на 11,5% и ДАДср на 8,9% в ночной период времени (рисунки 1, 2).

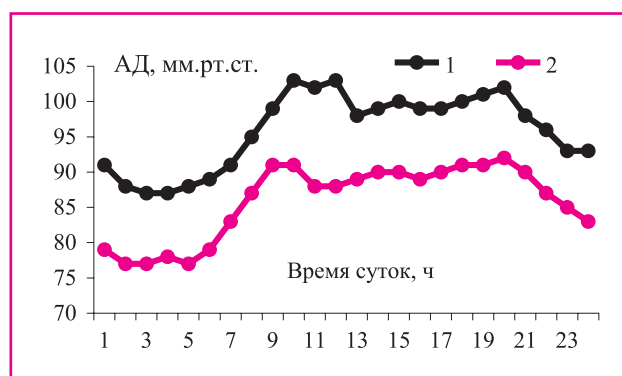
Указанные изменения сопровождались достоверным снижением ИВ практически одинаково в отношении САД и ДАД в дневные (САДср на 32,7%, ДАДср на 35,9%) и в ночные часы на 25,6% и 28,9% соответственно (таблица 1). Снижение ИПН также было статистически значимым: САДср на 8,7%, ДАДср на 6,3% в период бодрствования, на 7,8% и 5,3% соот-

Е.Е. Васюта ... Влияние фелодипина-ER на микроциркуляцию при АГ



Примечание: уровень САДср: 1 — исходно, 2 — по результатам курсового лечения.

Рис. 1 Динамика САД на фоне терапии фелодипином



Примечание: уровень ДАДср: 1 — исходно, 2 — по результатам курсового лечения.

Рис. 2 Динамика ДАД на фоне терапии фелодипином.

ветственно, во время сна. Достоверная динамика показателей нагрузки давлением при приеме Ф служит прогностически более значимым изменением, чем динамика абсолютных величин АД, так как они являются более чувствительными параметрами, отражающими состояние органов-мишеней при ГБ [10].

Эффективная антигипертензивная терапия должна улучшать нарушенный циркадный ритм и не оказывать негативного влияния на нормальный суточный профиль АД [8]. При лечении Ф отмечена незначительная тенденция к увеличению среднегрупповых значений СИ.

У больных ГБ повышенная ВАР АД прогностически неблагоприятна и рассматривает-

ся как независимый фактор риска поражения органов-мишеней [11,12]. В настоящем исследовании ВАР АД существенно не изменялась под влиянием проводимого лечения. Согласно данным литературы, лечение АКД сопровождается снижением ВАР АД по результатам более длительных наблюдений [13].

Одним из неблагоприятных гемодинамических последствий антигипертензивного действия АКД служит повышение нейрогуморальной активации, обусловленной периферической вазодилатацией, одно из проявлений которой — увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), в том числе по результатам СМАД [13,14]. В этом исследовании статисти-

Таблица 1
Динамика суточного профиля АД у больных ГБ на фоне терапии фелодипином ($M \pm m$)

	Среднедневные показатели		Средненочные показатели	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД ср	150,1 $\pm$ 1,2	134,7 $\pm$ 1,8*	138,1 $\pm$ 1,7	126,6 $\pm$ 2,3 *
ДАД ср	98,8 $\pm$ 1,2	89,3 $\pm$ 1,2*	88,0 $\pm$ 1,9	79,1 $\pm$ 0,9 *
ЧСС	73,4 $\pm$ 1,8	74,9 $\pm$ 3,0	63,5 $\pm$ 2,0	66,6 $\pm$ 2,8
ВАР САДср	15,0 $\pm$ 1,8	14,2 $\pm$ 1,1	11,7 $\pm$ 2,1	10,5 $\pm$ 2,7
ВАР ДАДср	11,7 $\pm$ 2,0	10,0 $\pm$ 1,8	9,7 $\pm$ 2,4	9,6 $\pm$ 2,7
ИБ САДср	78,2 $\pm$ 3,0	45,5 $\pm$ 3,9*	82,6 $\pm$ 4,5	57,0 $\pm$ 1,3*
ИБ ДАДср	80,4 $\pm$ 3,0	44,5 $\pm$ 2,9*	75,4 $\pm$ 5,7	46,5 $\pm$ 7,9*
ИПН САДср	16,9 $\pm$ 3,3	8,1 $\pm$ 1,5*	18,7 $\pm$ 4,1	10,9 $\pm$ 5,0
ИПН ДАДср	10,2 $\pm$ 3,2	3,6 $\pm$ 0,5*	10,3 $\pm$ 4,0	5,0 $\pm$ 2,4
СИ САД ср	7,0 $\pm$ 2,8	7,6 $\pm$ 2,8		
СИ ДАД ср	11,1 $\pm$ 2,6	11,9 $\pm$ 2,1		

Примечание: * — достоверность различий показателей до и после лечения фелодипином, $p < 0,05$.

Артериальная гипертония

Таблица 2

Динамика показателей МЦ у больных ГБ на фоне терапии фелодипином ($M \pm m$)

Показатели	до лечения	после лечения
Диаметр артериол, мкм	$13,9 \pm 0,4$	$15,8 \pm 0,6^*$
Диаметр венул, мкм	$40,3 \pm 0,5$	$40,1 \pm 0,5$
Плотность капилляров, сос/см	$0,67 \pm 0,02$	$0,81 \pm 0,04^*$
КИ-1, баллы	$1,0 \pm 0,9$	$0,96 \pm 0,8$
КИ-2, баллы	$8,83 \pm 0,5$	$7,27 \pm 0,4^*$
КИ-3, баллы	$3,36 \pm 0,5$	$1,93 \pm 0,3^*$

Примечание: * — достоверность различий показателей до и после лечения фелодипином, $p < 0,05$.

чески значимого возрастания ЧСС в ночной и дневной периоды времени при приеме Ф не зафиксировано.

По результатам конъюнктивальной биомикроскопии указанные изменения параметров СМАД сопровождались отчетливой динамикой сосудистых и внутрисосудистых показателей МЦ (рисунки 3, 4). Установлено, что ряд изменений МЦ при стабильной ГБ носит функциональный характер, и под влиянием терапии Ф они могут стать обратимыми с улучшением кровотока, МЦ и гемореологии. У подавляющего большинства пациентов (82%) увеличился диаметр артериоларных сосудов с $13,9 \pm 0,4$ до $15,8 \pm 0,6$ мкм ($p < 0,05$) (таблица 2).

Ослабление артериоларного спазма и открытие прекапиллярных сфинктеров влекли за собой рост количества функционирующих капилляров. Во многих случаях обогащение сосудистого рисунка было значительным, что, в итоге, определило достоверное возрастание среднегруппового значения линейной плотно-

сти капилляров с $0,67 \pm 0,02$ до $0,81 \pm 0,04$ сос/см ($p < 0,05$). Полученные результаты указывают на высокую чувствительность мелких сосудов сопротивлению к Ф. Это вызвано наибольшей зависимостью тонуса гладкомышечных клеток сосудов от поступления в клетку внеклеточного кальция [15,16].

Более чем у половины больных (56,3%) обогащение сосудистого рисунка и возрастание скорости внутрисосудистого кровотока способствовали значительному оживлению капиллярной МЦ. Такие изменения влекли за собой уменьшение размеров и количества бессосудистых зон. Увеличение поперечного диаметра артериоларных сосудов сопровождалось снижением агрегации эритроцитов у 40,1% больных. Это существенно сокращало плазматок в капиллярах. При эффективном снижении АД уменьшение агрегации эритроцитов сочеталось с выраженным ростом скорости кровотока (19,5%).

Калиброметрический анализ не обнару-

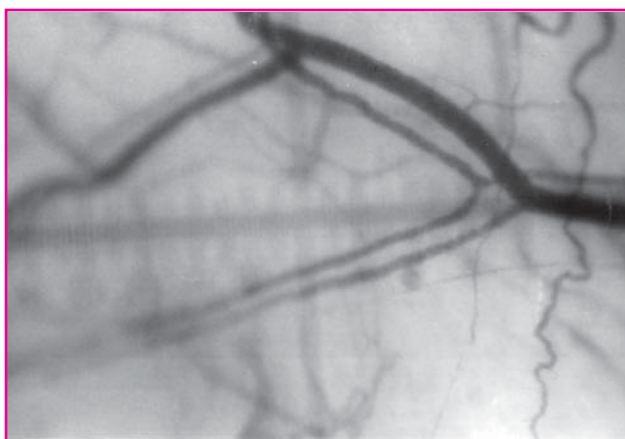


Рис. 3 Микроангиофотограмма бульбарной конъюнктивы больного С., 51 год. ГБ, II степень повышения АД (x32).

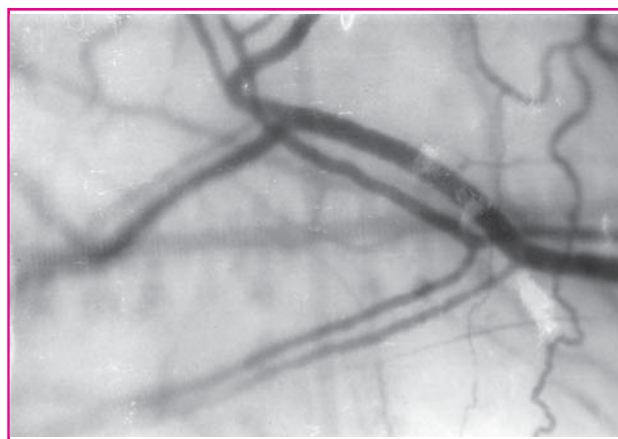


Рис. 4 Микроангиофотограмма бульбарной конъюнктивы больного С. по результатам терапии фелодипином (x32).

жил перемен в диаметре сосудов веноулярного отдела МЦ при приеме Ф. Изменение артериовенозного соотношения происходило всецело за счет дилатации артериолярного компонента. Полученные результаты подтверждают данные, согласно которым вены отличаются минимальной чувствительностью к АКД [17,18]. Указанная закономерность, вероятно, связана с онтогенетическими различиями в строении «медленных» кальциевых каналов в венах и артериях [15].

Вышеизложенные положения об изменении состояния МЦ нашли количественное выражение в достоверном снижении абсолютных значений индексов КИ-2 с $8,83 \pm 0,5$ до $7,27 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,05$) и КИ-3 с $3,36 \pm 0,5$ до $1,93 \pm 0,3$ баллов ($p < 0,05$).

У 14,3% пациентов с исходно низкой скоростью кровотока динамика внутрисосудистого статуса отсутствовала. У этой категории больных спастическое состояние артериол сочеталось с атонией венул, нарушением диатомии сосудов и значительной извилистостью последних вплоть до спиралеобразного вида, наличием множественных сосудистых клубочков. При курсовом приеме Ф ни у одного из больных при таких нарушениях не было достигнуто целевого уровня АД по результатам СМАД.

Таким образом, в реализации антигипертензивного действия Ф определенная роль

принадлежит уменьшению спазма резистивных сосудов с возрастанием скорости кровотока, особенно в капиллярах, что приводит к улучшению структуры потока эритроцитов и сопровождается снижением агрегации последних. Артериолодилатация сопровождается уменьшением ишемических зон в конъюнктиве со значительным увеличением числа функционирующих капилляров и существенным оживлением кровотока в них за счет сосудистых и внутрисосудистых изменений. Это, в свою очередь, способствует нормализации транкапиллярного обмена и улучшению тканевого метаболизма.

Выводы

Фелодипин-ЕР в дозе 5-10 мг при приеме один раз в сутки обладает высокой антигипертензивной эффективностью (62%) и не оказывает неблагоприятного влияния на суточный профиль АД.

Антигипертензивное действие фелодипина-ЕР в определенной степени связано с эффективной регуляцией микроциркуляторного кровообращения и обусловлено дилатацией резистивных сосудов с преимущественным влиянием препарата на наиболее мелкие сосуды сопротивления, а также благоприятной динамикой внутрисосудистого статуса с возрастанием скорости кровотока и снижением агрегации эритроцитов без изменения диаметра венул.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Варакин Ю.Я. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: методические рекомендации. Москва «Фраммединфо» 1997.
2. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
3. Alderman MH, Cohen H, Roque R, Madhavan S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. Lancet 1997; 349: 594-8.
4. Kloner RA, Vetrovec GW, Materson BJ, Levenstein M. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients. Am J Cardiol 1998; 81: 163-9.
5. Faison EP, Goldberg AI, Dobbins TW, et.al. Dose response relationship and 24-hour efficacy were observed with once daily extended-release felodipine using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 1991; 4(1): 105-11.
6. Ljung B. Vascular selectivity of felodipine. Drugs 1985; 29(suppl 2): 46-58.
7. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organisation - International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17 (suppl. 2): 151-83.
8. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М 1997; 32с.
9. Волков В.С., Высоцкий Н.Н., Троцук В.В. и др. Оценка состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии. Клин мед 1976; 7: 115-8.
10. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily pressure load as determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. Am Heart J 1989; 1; 113-22.
11. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Варакин Ю.А. и др. Валидность артериального давления (по данным

Артериальная гипертония

- 24-часового мониторинга) при мягкой артериальной гипертонии. Тер архив 1994; 8: 70-3.
12. Fratolla A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J Hypertens 1993; 11: 1133-6.
 13. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Хронотерапевтические аспекты применения различных форм нифедипина у больных гипертонической болезнью. Кардиология 2000; 6: 59-62.
 14. Метелица В.И., Оганов Р.Г. О нежелательных эффектах антигипертензивных средств основных групп (часть 2-ая). Тер архив 1997; 9: 72-6.
 15. Кулес В.Г., Румянцев А.С., Таратута Т.В., Алехин С.Н. Адалат, двадцать лет в клинике: прошлое, настоящее, будущее. Тер архив 1996; 1: 51-6.
 16. Nordlander M. Inhibition of vascular myogenic tone and reactivity by calcium antagonists. J Hypertens 1989; 7 (suppl 4): S141-6.
 17. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Антагонисты кальция и их применение при артериальной гипертензии. Междунар мед обзоры 1993; 1(4): 305-9.
 18. Masotti Y, Morethini A. An hypotensive action of nifedipine effects on arteries and venae. J Clin Pharmacol 1985; 9: 25-7.

Поступила 08/10-2002