

АГ

БИОЛ
2

194-199

Сравнительная эффективность нифедипина длительного действия и атенолола в коррекции поражений органов-мишеней у больных гипертонической болезнью

И.В.Емельянов, С.В.Виллевальде, Е.А.Лясникова, О.М.Моисеева.
ФГУ НИИ кардиологии имени В.А.Алмазова Росздрава, Санкт-Петербург

Резюме

Целью настоящего исследования являлась оценка связи между гипотензивным эффектом монотерапии кордипином XL и атенололом и динамикой показателей, характеризующих поражение органов-мишеней: сердца и магистральных артерий, а также функцию эндотелия у больных ГБ II стадии. В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 45 больных ГБ II стадии: 24 пациента в группу терапии нифедипином в дозе 40 мг в день и 21 пациент в группу терапии атенололом в дозе 50-100 мг в день. Больные обеих групп были сопоставимы по основным клиническим и гемодинамическим параметрам. Суточное мониторирование АД, эхокардиографическое исследование и оценка эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации проводились перед включением пациентов в исследование (после 14 дней периода «отмывания») и в конце 6-месячного периода лечения. При монотерапии в течение 6 месяцев больных ГБ II стадии кордипин XL и атенолол оказывают сопоставимое и значимое антигипертензивное действие.

На фоне длительного лечения нифедипином-ретард, в отличие от терапии атенололом, отмечен не только регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), но и улучшение диастолической функции ЛЖ, причем это касалось как параметров активного, так и пассивного расслабления ЛЖ.

Длительная терапия кордипином XL, ассоциируясь с увеличением объемной скорости кровотока по лучевой артерии при ГБ, приводит к коррекции эндотелиальной дисфункции, как одного из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, артериальная гипертензия, артериальное давление, атенолол, гипертрофия левого желудочка, дисфункция эндотелия, нифедипин, поражения органов-мишеней.

Comparative efficacy of nifedipine-retard and atenolol in correction of target organ damage in patients with essential hypertension

I.V. Emelyanov, S.V. Villevalde, E.A. Lyasnikova, O.M. Moiseeva
Research Institute of Cardiology, Saint-Petersburg

Resume

The aim of the study was to assess the relationship between antihypertensive effect of nifedipine-retard and atenolol long-term therapy and changes of target organ damage (heart, carotid arteries, endothelial function) in patients with essential hypertension (HT) 2 stage. 45 patients with AH were included in the open prospective randomized study: 24 received nifedipine-retard 40 mg per day, 21 received atenolol 50 – 100 mg per day. There were no clinical and haemodynamic discrepancies between the groups at baseline. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography (EchoCG), assess of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation were performed at basal state (after 14 days wash-out period) and after 6-month therapy. Both nifedipine-retard and atenolol had comparable and apparent hypotensive effect. The regression of left ventricular hypertrophy and the improvement of left ventricle diastolic function became evident during nifedipine-retard therapy in contrast to atenolol treatment. Long-term nifedipine-retard therapy is accompanied by an increase of volume flow velocity in arteria radialis and leads to correction of endothelium dysfunction in patients with HT.

Key words: antihypertensive therapy, arterial hypertension, atenolol, blood pressure, endothelial dysfunction, left ventricle hypertrophy, nifedipine, target organ damage.

Целями антигипертензивной терапии в настоящее время является не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений гипертонической болезни (ГБ),

которые тесно взаимосвязаны с развитием гипертрофии миокарда, атеросклерозом магистральных артерий.

Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о различном влиянии антигипертензив-

ных препаратов на структурные поражения органов-мишеней. Таким образом, прогноз течения заболевания у пациентов, лечащихся препаратами разных фармакологических групп, может существенно отличаться. При этом до настоящего времени не ясно, насколько тесно обратное развитие органных поражений на фоне антигипертензивной терапии связано собственно с гипотензивным эффектом того или иного препарата.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов уже длительное время считаются одними из антигипертензивных препаратов первой линии [1-3]. Известно, что короткодействующие производные дигидропиридина наряду со снижением АД могут вызывать активацию симпатической нервной системы, учащение ритма сердца [4-6]. Вместе с тем, в некоторых крупных многоцентровых исследованиях (ALLHAT, HOT) было продемонстрировано, что терапия производными дигидропиридина пролонгированного действия даже в больших дозах не уступает по эффективности и безопасности лечению препаратами других классов [7-9]. Особенно актуальным считается назначение этих лекарственных средств больным пожилого возраста, страдающим преимущественно систолической артериальной гипертензией (АГ) [1-3].

Целью настоящего исследования являлась оценка связи между гипотензивным эффектом монотерапии кордипином XL и ателололом и динамикой показателей, характеризующих поражение органов-мишеней: сердца и магистральных артерий, а также функцию эндотелия у больных ГБ II стадии.

Материал и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 45 больных ГБ II стадии: 24 пациента в группу терапии нифедипином и 21 пациент в группу терапии ателололом. Больные обеих групп были сопоставимы по основным клиническим и гемодинамическим параметрам (табл. 1).

Через 14 дней после отмены предшествующей антигипертензивной терапии (методом случайной рандомизации) назначался нифедипин-ретард («Кордипин XL», KRKA, Словения) в суточной дозе 40 мг или ателолол («Тенормин», AstraZeneca, Великобритания) в суточной

дозе 50 мг. Возможность титрации дозы препаратов (ателолола до 100 мг в сутки) или комбинации кордипина XL с эналаприлом предусматривалась через 2-4 недели от начала терапии в зависимости от гипотензивного эффекта и переносимости. Визиты осуществлялись на 2, 4, 8, 12, 24-й неделях лечения. На каждом визите проводился клинический осмотр и измерение АД. Общая длительность терапии составила 24 недели, после чего больные были обследованы повторно.

Критерием эффективности терапии по «офисным» значениям АД считалось снижение АДд на 10 мм рт.ст. от исходного, а целевым уровнем – АДс ниже 140 мм рт.ст и АДд ниже 90 мм рт.ст. По данным СМАД критерием эффективности терапии служило снижение среднесуточного АДд на 5 мм рт.ст. и более от исходного, а целевым АД считался его средний уровень 140/90 мм рт.ст. для дневных и 125/75 мм рт.ст. для ночных часов.

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено суточное мониторирование АД (СМАД) перед назначением активной терапии и через 24 недели на фоне лечения при помощи автоматического устройства «SpaceLabs 90207» («SpaceLabs medical», США) по общепринятому протоколу. При этом интервалы между измерениями АД составляли 15 минут для дневного времени (07:00 – 23:00) и 30 минут для ночного времени (23:00 – 07:00).

Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате Vingmed CFM-800 (GE, США), датчик 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычисляли на основании показателей его длины и толщины по короткой оси из парастерального доступа по формуле R. Devereux и N. Reichek (1977): $МЛЖ = 1,04 \{ (ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДРЛЖ)^3 - (КДРЛЖ)^3 \} - 13,6г$, где

МЛЖ – масса левого желудочка,

1,04 – коэффициент плотности сердечной мышцы,

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки,

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка,

КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГРУППЫ ТЕРАПИИ

Таблица 1

| Показатели | Группа терапии нифедипином (n=24) | Группа терапии ателололом (n=21) | p |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|------|
| Возраст, лет | 46,4 ± 1,6 | 50,0 ± 1,6 | 0,09 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 27,5 ± 0,8 | 27,5 ± 0,9 | 0,51 |
| Длительность АГ, лет | 11,6 ± 2,3 | 12,1 ± 3,0 | 0,46 |
| АДс, «офисное», мм рт.ст. | 148,4 ± 3,6 | 156,4 ± 6,5 | 0,38 |
| АДд, «офисное», мм рт.ст. | 97,7 ± 1,9 | 95,6 ± 3,1 | 0,44 |
| АДс, среднесуточное, мм рт.ст. | 144,7 ± 2,6 | 142,3 ± 4,0 | 0,32 |
| АДд, среднесуточное, мм рт.ст. | 93,3 ± 2,0 | 88,9 ± 2,5 | 0,12 |
| Соотношение пиков Е/А | 1,03 ± 0,07 | 0,89 ± 0,07 | 0,09 |
| ВИВР, мс | 113 ± 4 | 113 ± 8 | 0,46 |
| Относительная толщина стенок | 0,429 ± 0,014 | 0,432 ± 0,023 | 0,37 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 131,7 ± 6,5 | 137,0 ± 10,4 | 0,13 |
| Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий, мм | 0,82 ± 0,04 | 0,81 ± 0,05 | 0,49 |

Данные представлены в виде М ± m.

АДс – систолическое артериальное давление,

АДд – диастолическое артериальное давление

ВИВР – время изоволюмического расслабления

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За критерии диагностики ГЛЖ принимали Фрамингемские критерии (Levy D. et al., 1987): ИММЛЖ для мужчин более 134 г/м^2 и для женщин более 110 г/м^2 . Относительную толщину стенок (ОТС) левого желудочка рассчитывали для каждого пациента как (ТЗСЛЖ+ТМЖП)/КДРЛЖ.

Больных с признаками локальных нарушений сократимости, снижением фракции выброса (ФВ) менее 50% (по Simpson) в исследование не включали.

Оценку трансмитрального кровотока проводили в режиме импульсного доплера из верхушечной четырёхкамерной позиции, аортальный кровоток оценивали при помощи постоянно-волнового доплера. Из параметров, характеризующих диастолическую функцию, оценивали: максимальную скорость кровотока в фазу раннего наполнения (Е), максимальную скорость кровотока в фазу позднего наполнения (А), их соотношение (Е/А), время замедления кровотока пика Е (ВЗ пика Е), время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР) – время от закрытия аортального клапана до открытия митрального. Признаками нарушения диастолической функции считали: Е/А менее 1,0, ВИВР более 100 мс, ВЗ пика Е более 240 мс.

Ультразвуковое исследование сонных артерий проводили в В-режиме. За толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий принимали среднее значение 10-12 измерений толщины КИМ в 1 см от бифуркации общих сонных артерий с двух сторон. Нормой считали $\text{КИМ} < 0,8 \text{ мм}$, утолщением – $0,8 \leq \text{КИМ} < 1,3 \text{ мм}$, критерием атеросклеротической бляшки – локальное увеличение $\text{КИМ} \geq 1,3 \text{ мм}$.

Изучение функции эндотелия проводили, используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Измерения диаметра правой лучевой артерии оценивали с помощью линейного датчика 8МГц (GE, США). Лучевая артерия лоцировалась в продольном сечении на участке, находящемся на границе средней и верхней трети предплечья. Изображение синхронизировалось с зубцом R ЭКГ. Исследование проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот), изображение записывалось на магнитооптический диск. АД измерялось на левой руке по методу Короткова каждые 2 мин. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии и максимальную скорость артериального кровотока с помощью спектрального анализа. Затем для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра (выше места локации лучевой артерии) и накачивали её до давления, на 50 мм рт. ст. превышавшего систолическое АД, на 5 мин. Отсутствие кровотока по лучевой артерии (фаза окклюзии) контролировали с помощью цветного доплеровского картирования потока. Сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение 15 с (фаза реактивной гиперемии) измеряли скорость кровотока в артерии и в течение 60 с записывали диаметр артерии, последующие измерения проводили через 30 и 60 с.

Через 15 мин отдыха, после восстановления исходного диаметра артерии, записывали изображение сосуда, и пациент получал сублингвально 500 мкг нитрогли-

церила. Измерения и запись диаметра артерии проводили на 3-й и 5-й минутах.

Диаметр сосуда измеряли на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров с помощью измерителей ультразвукового прибора. Для каждого изображения анализировались 4 сердечных цикла, полученные данные усредняли. Изменения сосудистого диаметра на изображениях на 60-й секунде после реактивной гиперемии, а также через 3 и 5 мин после приёма нитроглицерина оценивали в процентах к исходному значению как величины эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) лучевой артерии, соответственно.

Исследование выполнялось в соответствии с критериями GSP. Все пациенты перед включением в исследование подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного пакета «Stastica for Windows» версии 6.0.

Результаты исследования

Гемодинамические эффекты кордипина XL и атенолола

Антигипертензивный эффект на фоне лечения нифедипином-ретард в дозе 40 мг в сутки по «офисным» значениям АД наблюдался у всех включенных в исследование пациентов ($n = 24$). Нормализация АД на фоне стартовых доз препарата отмечена в 20 случаях (83,3%). В целом нифедипин-ретард был эффективен в отношении снижения «офисных» показателей как АДс, так и АДд. Антигипертензивный эффект исследуемого препарата был в наибольшей степени выражен у больных с более высоким исходным уровнем АД ($r=0,510$; $p<0,01$). Кроме этого, степень снижения «офисных» показателей АДс и АДд у исследованных нами больных коррелировала с возрастом ($r=0,513$; $p<0,02$ и $r=0,435$; $p<0,05$, соответственно) и длительностью заболевания ($r=0,421$; $p<0,05$ и $r=0,418$; $p<0,01$, соответственно). Применение нифедипина-ретард по данным СМАД сопровождалось достоверным увеличением ($p<0,05$) среднесуточной и среднесдневной ЧСС (от 64 ± 3 до $74 \pm 2 \text{ мин}^{-1}$ и 72 ± 4 до $78 \pm 2 \text{ мин}^{-1}$).

Снижение среднесуточных показателей АДс и АДд в данной группе больных обусловлено преимущественным снижением АД в течение дня (табл. 2). В то же время не было отмечено существенного снижения АДд в ночное время. Этими обстоятельствами можно объяснить факты существенного уменьшения ИНС АДс и АДд на фоне лечения нифедипином. Таким образом, подавляющее большинство пациентов на фоне приема нифедипина характеризовались недостаточным снижением АД в ночное время в связи с преимущественным действием препарата в течение дня.

Антигипертензивный эффект на фоне терапии атенололом по «офисным» значениям АД наблюдался у 12 больных (80%), нормализация АДс – у 10 пациентов (67%), АДд – также у 10 (67%). Атенолол был эффективен в отношении снижения как АДс, так и АДд. В целом по группе «офисное» АДс снизилось на $15,6 \pm 2,9\%$, АДд – на $13,5 \pm 2,0\%$. Абсолютная величина снижения «офисного» АДс на фоне длительной терапии атенололом составила $15,8 \pm 6,5 \text{ мм рт.ст.}$, а АДд – $12,1 \pm 2,6 \text{ мм рт.ст.}$

Степень антигипертензивного действия атенолола коррелировала с исходными показателями АД ($r = 0,571$;

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НИФЕДИПИНОМ-РЕТАРД

| Показатели | До лечения (n=24) | После лечения (n=24) |
|--------------------------------|----------------------|-------------------------|
| АДс, «офисное», мм рт.ст. | 150,5 ± 3,6 | 135,2 ± 2,4*** |
| АДд, «офисное», мм рт.ст. | 98,6 ± 1,9 | 86,4 ± 2,0*** |
| АДс, среднесуточное, мм рт.ст. | 143,7 ± 2,8 | 137,6 ± 2,4** |
| АДд, среднесуточное, мм рт.ст. | 94,3 ± 2,0 | 86,2 ± 2,0** |
| АДс, среднедневное, мм рт.ст. | 151,8 ± 2,1 | 139,4 ± 2,2*** |
| АДд, среднедневное, мм рт.ст. | 94,6 ± 1,9 | 87,8 ± 1,6* |
| АДс, средненочное, мм рт.ст. | 134,8 ± 2,5 | 129,5 ± 2,1* |
| АДд, средненочное, мм рт.ст. | 83,4 ± 1,5 | 83,0 ± 1,2 |
| ИНС АДс, % | 11,2 ± 1,5 | 4,5 ± 1,3** |
| ИНС АДд, % | 11,8 ± 1,3 | 6,6 ± 1,1** |

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

$p < 0,01$ – для АДс и $r = 0,424$; $p < 0,05$ – для АДд). Кроме того, выявлено, что эффективность атенолола снижалась с возрастом ($r = -0,396$; $p < 0,05$).

При анализе данных СМАД в целом по группе было отмечено достоверное снижение среднесуточной ЧСС (как за счет дня, так и за счет ночи) на фоне приема атенолола.

Динамика структурно-функциональных параметров сердца у больных гипертонической болезнью на фоне терапии нифедипином и атенололом

На фоне терапии нифедипином и атенололом достигнуто сопоставимое уменьшение ИММЛЖ: на $6,3 \pm 1,3$ и $4,4 \pm 1,2\%$, соответственно; $p > 0,05$ (табл. 3).

В процессе терапии нифедипином в группе больных с ГЛЖ ИММЛЖ снизился на $6,9 \pm 1,9\%$ (с $152,6 \pm 4,5$ до $142,9 \pm 4,9$ г/м²; $p < 0,005$), а в группе больных без ГЛЖ уменьшение ИММЛЖ с $99,3 \pm 5,5$ до $97,4 \pm 5,5$ г/м² было недостоверным ($p > 0,05$). Различия в данных подгруппах по динамике ИММЛЖ статистически значимы ($p < 0,04$).

Обнаружена зависимость между степенью снижения ИММЛЖ на фоне длительной терапии кордипином XL и ее исходным значением: $r = 0,637$; $p < 0,005$. Кроме того, абсолютная величина снижения ИММЛЖ определялась и другими параметрами, характеризующими выраженность ГЛЖ: диастолическими размерами МЖП и ЗСЛЖ ($r = 0,475$; $p < 0,04$ и $r = 0,523$; $p < 0,03$, соответственно). Выявлена связь относительного снижения ИММЛЖ в процессе терапии с исходным уровнем АДп ($r = 0,497$; $p < 0,03$). На фоне длительной терапии нифедипином, в отличие от терапии атенололом, наблюдался не только регресс ГЛЖ, но и улучшение диастолической функции ЛЖ, причем это касалось как наполнения, так и расслабления ЛЖ. Отмечено увеличение отношения Е/А, характеризующего наполнение ЛЖ, на $16,8 \pm 5,3\%$, абсолютная величина увеличения Е/А составила $0,11 \pm 0,05$. ВИВР, характеризующее расслабление

ЛЖ, в процессе терапии уменьшилось на $10,0 \pm 2,8\%$, абсолютная величина снижения составила 13 ± 4 с.

С какими же параметрами была связана динамика показателей диастолической функции ЛЖ в процессе терапии блокатором кальциевых каналов? Выраженность улучшения диастолической функции ЛЖ зависела от ее исходного состояния. Выявлена связь степени увеличения отношения Е/А от величины пика Е и отношения Е/А до начала терапии ($r = -0,540$; $p < 0,04$ и $r = -0,723$; $p < 0,003$, соответственно). Другими словами, чем хуже были исходные показатели наполнения ЛЖ, тем в большей степени они улучшились в процессе терапии. Аналогично, чем выше было исходное ВИВР, тем значительно оно снизилось в процессе лечения ($r = 0,580$; $p < 0,03$).

Следует отметить, что различия в динамике параметров наполнения ЛЖ в подгруппах больных с наличием и отсутствием диастолической дисфункции были статистически значимы ($p < 0,02$). Так, в подгруппе больных с исходным наличием диастолической дисфункции ($n = 10$) отношение Е/А увеличилось на $28,5 \pm 5,0\%$ (с $0,73 \pm 0,05$ до $0,96 \pm 0,07$, $p = 0,01$), в то время как изменения данного показателя в подгруппе больных без нарушений диастолической функции ($n = 14$) были недостоверны (с $1,30 \pm 0,05$ до $1,38 \pm 0,06$, $p > 0,05$).

О сопряженности процессов улучшения наполнения и расслабления ЛЖ на фоне длительной терапии нифедипином свидетельствует выявленная связь между увеличением отношения Е/А и уменьшением ВИВР ($r = 0,595$; $p < 0,02$). В нашем исследовании динамика параметров диастолической функции не зависела от степени снижения ИММЛЖ ($p > 0,05$).

Таким образом, на фоне длительной терапии нифедипином и атенололом наблюдался сопоставимый регресс ГЛЖ, а в процессе терапии кордипином XL отмечалось также улучшение диастолической функции ЛЖ.

Таблица 3

ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

| Показатели | Терапия нифедипином | | Терапия атенололом | |
|-------------------------|---------------------|---------------|--------------------|--------------|
| | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. |
| ТМЖП, мм | 11,0 ± 0,3 | 10,9 ± 0,4 | 11,5 ± 0,7 | 11,1 ± 0,5 |
| ТЗСЛЖ, мм | 10,8 ± 0,4 | 10,3 ± 0,3 | 10,7 ± 0,5 | 10,8 ± 0,3 |
| КДРЛЖ, мм | 51,1 ± 0,9 | 50,9 ± 0,8 | 51,6 ± 1,2 | 50,9 ± 1,1 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 131,7 ± 6,5 | 121,3 ± 6,4** | 137,0 ± 10,4 | 132,1 ± 9,1* |
| Е/А | 1,03 ± 0,07 | 1,16 ± 0,07* | 0,89 ± 0,07 | 0,87 ± 0,05 |
| ВИВР, мс | 113 ± 4 | 105 ± 4** | 113 ± 8 | 111 ± 6 |
| ВЗ пика Е, мс | 211 ± 7 | 195 ± 11 | 190 ± 18 | 188 ± 16 |

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Степень изменений ИММЛЖ, отношения Е/А и ВИВР в группе терапии нифедипином определялась, в первую очередь, их исходным уровнем. Кроме того, снижение ИММЛЖ зависело от уровня АДп до начала терапии. Динамика исследуемых структурно-функциональных параметров сердца не была связана с выраженностью антигипертензивного эффекта кордицина XL.

На фоне длительной терапии нифедипином выявлено увеличение исходного диаметра лучевой артерии (табл. 4).

На фоне терапии кордицином отмечен более выраженный прирост объемной скорости кровотока после 5-минутной ишемии. Наблюдаемая тенденция к снижению относительного прироста диаметра лучевой артерии в пробе с нитроглицерином на фоне терапии нифедипином-ретард, вероятно, связана с увеличением исходного диаметра сосуда и, соответственно, ограничением возможностей дальнейшей дилатации.

Средняя толщина КИМ сонных артерий в процессе терапии нифедипином осталась практически без изменений.

Таким образом, в нашем исследовании на фоне длительной терапии нифедипином-ретард отмечено увеличение диаметра лучевой артерии в покое, прироста объемной скорости кровотока при отсутствии динамики ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией.

Напротив, терапия атенололом не сопровождалась достоверными изменениями структурно-функциональных параметров крупных артерий у больных ГБ (табл. 5).

Обсуждение

Антигипертензивная эффективность блокаторов кальциевых каналов с момента их внедрения в широкую

клиническую практику никогда не подвергалась сомнениям [10, 12, 13]. Так, в соответствии с данными крупного мета-анализа они оказывают антигипертензивное действие, сопоставимое с другими препаратами [10]. Однако в мета-анализе, проведенном W.B. Stason и соавт. [11], сопоставлялась частота развития неблагоприятных клинических исходов при относительно короткой (в течение нескольких месяцев) монотерапии нифедипином или при его включении в состав комбинированной терапии. Вряд ли результаты такого краткосрочного наблюдения можно экстраполировать на длительную гипотензивную терапию. Авторы делают вывод, что комбинированная терапия, включающая нифедипин, дает лучший эффект, чем другие виды лечения АГ. Однако данные о снижении артериального давления не приведены. Если другие виды лечения снижали его в меньшей степени, то в соответствующих группах можно было бы ожидать большего числа неблагоприятных исходов. Различия между группами в уровне АД были вполне возможны, так как многие из включенных в анализ испытаний были спланированы для демонстрации эффективности нифедипина. Вместе с тем известно [6], что короткодействующие дигидропиридины могут увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ в силу активации симпатической нервной системы и возможного увеличения колебаний АД на протяжении суток. В проведенном нами исследовании продемонстрировано сопоставимое по сравнению с бета-адреноблокатором атенололом влияние ретардированной формы нифедипина на параметры АД у больных АГ в течение дня при разнонаправленных изменениях ЧСС. При этом антигипертензивная эффективность кордици-

ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СОСУДОВ
У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ КОРДИЦИНОМ XL

Таблица 4

| Показатели | Исходные данные | 24 недели |
|--|-----------------|---------------|
| Диаметр исходный, мм | 3,03 ± 0,10 | 3,09 ± 0,10** |
| Скорость кровотока линейная исходная, м/с | 0,445 ± 0,033 | 0,484 ± 0,040 |
| Скорость кровотока объемная исходная, м ³ /с | 194,6 ± 19,3 | 221,7 ± 26,5 |
| ЭЗВД, % | 12,1 ± 0,8 | 12,5 ± 0,7 |
| Прирост линейной скорости кровотока через 60с создания реактивной гиперемии, % | 118,9 ± 21,7 | 169,4 ± 26,0 |
| Прирост объемной скорости кровотока через 60с создания реактивной гиперемии, % | 160,6 ± 21,8 | 248,1 ± 31,8* |
| ЭЗЗВД (3 мин), % | 20,6 ± 2,4 | 20,3 ± 1,4 |
| ЭЗЗВД (5 мин), % | 25,0 ± 1,1 | 23,9 ± 1,1 |
| Толщина КИМ сонных артерий, мм | 0,81 ± 0,05 | 0,81 ± 0,04 |

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

Таблица 5

ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СОСУДОВ
У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АТЕНОЛОЛОМ

| Показатели | Исходные данные | 24 недели |
|--|-----------------|---------------|
| Диаметр исходный, мм | 2,90 ± 0,10 | 2,94 ± 0,18 |
| Скорость кровотока линейная исходная, м/с | 0,476 ± 0,053 | 0,398 ± 0,042 |
| Скорость кровотока объемная исходная, м ³ /с | 190,1 ± 22,8 | 171,5 ± 39,9 |
| ЭЗВД, % | 11,1 ± 0,5 | 9,16 ± 1,2 |
| Прирост линейной скорости кровотока через 60с создания реактивной гиперемии, % | 130,0 ± 15,1 | 172,8 ± 34,8 |
| Прирост объемной скорости кровотока через 60с создания реактивной гиперемии, % | 193,3 ± 22,0 | 248,1 ± 31,8 |
| ЭЗЗВД (3 мин), % | 21,7 ± 1,2 | 19,8 ± 1,6 |
| ЭЗЗВД (5 мин), % | 25,1 ± 1,2 | 22,9 ± 1,4 |
| Толщина КИМ сонных артерий, мм | 0,82 ± 0,04 | 0,84 ± 0,05 |

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

на XL увеличивалась с возрастом и степень исходного повышения АД.

С другой стороны, полученные нами результаты свидетельствуют о благоприятном действии кордипина XL на обратное развитие ГЛЖ и диастолическую функцию у больных АГ, что согласуется с данными других исследований [14]. При этом у наблюдаемых нами пациентов с более высокими исходными значениями ММЛЖ степень ее снижения на фоне терапии нифедипином-ретард увеличивалась.

В данное исследование были включены пациенты среднего возраста, страдающие мягкой и умеренной АГ, в то время как большинство масштабных трайлов посвящено влиянию этих препаратов на АД и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у особых категорий пациентов – при изолированной систолической АГ (Syst-eur), у пожилых пациентов (STOP-Hypertension 2) [15, 16].

В исследовании ELSA [17] и некоторых других [18] было показано положительное влияние блокаторов кальциевых каналов III поколения на морфологические характеристики сонных артерий у больных АГ и атеросклерозом. Данные факты подтверждаются и в опубликованных результатах исследования сравнения эффектов нифедипина и диуретика коамлозида в отношении ранних изменений каротидных сосудов у больных АГ [19]. В настоящем исследовании аналогичный эффект не получен. Это может быть объяснено тем, что исходные морфологические изменения магистральных сосудов у обследованных нами пациентов были незначительными, а продолжительность исследования была относительно короткой. Вместе с тем на фоне лечения кордипином XL выявлено увеличение объемной скорости кровотока по лучевой артерии и увеличение ее исходного диаметра. Результаты исследования ENCORE [20] и некоторых менее масштабных проектов [21] также свидетельствуют о положительном влиянии нифедипина-GITS на состояние эндотелия коронарных артерий у больных АГ и ишемической болезнью сердца.

Выводы

При длительной монотерапии больных ГБ II стадии кордипин XL и атенолол оказывают сопоставимое и значимое антигипертензивное действие.

На фоне длительного лечения нифедипином-ретард, в отличие от терапии атенололом, отмечен не только регресс ГЛЖ, но и улучшение диастолической функции ЛЖ, причем это касалось как параметров активного, так и пассивного расслабления ЛЖ.

Длительная терапия кордипином XL, ассоциируясь с увеличением объемной скорости кровотока по лучевой артерии при ГБ, приводит к коррекции эндотелиальной дисфункции, как одного из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума.

Литература

- 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial Hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
- Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. М., 2004
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
- Borhani NO, Mercuri M, Borhani P. et al Final outcome results of the multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). *JAMA* 1996;276:785-91.
- Omae T, Matsuoka H, Arakawa K. et al A 12-month comparison of ACE inhibitor and Ca antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension. *Hypertens Res* 1995;18:235-44.
- Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274:620-5.
- Aldermen MN, Cohen H, Rogue R, Madhevan S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997;349:594-8.
- The ALLHAT Officers and Coordinations. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker is diuretic (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
- Staessen J, Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 85S–93S.
- Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D et al. Safety of nifedipine in patients with hypertension. A meta-analysis. *Hypertension* 1997; 30: 7–14.
- Mac Mahon NB, Cauman S. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. BPLTCT. *Lancet* 2004; 345:1076–78
- Brown M, Palmer C, Castaigne L et al. Morbidity and Mortality in Patients Randomized to Double-Blind Treatment with Long-Acting Calcium Channel Blockers or Diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000, 356: 366–72.
- Agabiti-Rosei E, Zulli R, Muiesan M et al. Reduction of cardiovascular structural changes by nifedipine GITS in essential hypertensive patients. *Blood Pressure*, 1998; 7(3): 160–9.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al., for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
- Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000 Nov; 18 (11): 167.
- Zanchetti A., Bond G, Hennig M. et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of European Lacidipine Study of Atherosclerosis (ELSA): a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2426.
- Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipin on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
- Simon A, Garipey J, Moyses D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and coamilofide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103: 2949–2954.
- ENCORE Investigators/Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). *Circulation* 2003; 107 (3): 422–8.
- Virdis A, Taddei S et al. Nifedipine improves endothelium-dependent vasodilatation by restoring nitric oxide. *Am J Hypertens* 1999; 12 (Suppl.): 57A.