

ВОЗМОЖНОСТИ АМЛОДИПИНА В ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

В.М. Царева^{1*}, Н.Ю. Хозяинова¹, М.С. Безалтынных¹, Т.В. Брук¹,
Н.А. Борохова¹, И.Е. Колтунов², Н.М. Ахмеджанов²

¹ Смоленская государственная медицинская академия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер, 10

Возможности амлодипина в терапии артериальной гипертензии

В.М. Царева^{1*}, Н.Ю. Хозяинова¹, М.С. Безалтынных¹, Т.В. Брук¹, Н.А. Борохова¹, И.Е. Колтунов², Н.М. Ахмеджанов²

¹ Смоленская государственная медицинская академия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер, 10

Цель. Изучить влияние антагониста кальция амлодипина на показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД), вариабельность сердечного ритма, скорректированный интервал QT и его дисперсию, структурно-функциональные показатели сердца и микроциркуляцию у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследовано 48 пациентов с АГ 1-2-й степени среднего и высокого риска. Не менее чем за 2 нед до начала исследования больным отменяли все гипотензивные препараты. Всем пациентам назначали амлодипин в дозе 5-10 мг/сут. Исходно и через 24 нед после начала терапии проводили СМАД, холтеровское мониторирование ЭКГ, Эхо-КГ, лазерную доплеровскую флоуметрию.

Результаты. У больных АГ амлодипин повышает эффективность микроциркуляции, уменьшает негетерогенность процессов реполяризации, способствуя стабильности электрофизиологических свойств миокарда. Амлодипин положительно влияет на структурно-функциональные показатели сердца, приводит к снижению систолического и диастолического АД, уменьшению показателей нагрузки давлением в течение суток.

Заключение. Амлодипин – эффективный гипотензивный препарат с выраженными кардио- и вазопротективными свойствами и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма, сердечно-сосудистое ремоделирование, микроциркуляция.

РФК 2008;5:53-56

Amlodipine advantages in arterial hypertension therapy

V.M. Tsareva^{1*}, N.J. Hozjainova¹, M.S. Bezaltnynnyh¹, T.V. Brook¹, N.A. Borokhova¹, I.E. Koltunov², N.M. Ahmedzhanov²

¹ Smolensk State Medical Academy, Krupskoy ul. 28, Smolensk, 214019 Russia.

² State Research Center of Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study effects of calcium channel blocker, amlodipine on indices of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), heart rate variability, corrected QT-interval and its dispersion, structural and functional heart indices, microcirculation in patients with arterial hypertension (HT).

Material and methods. 48 patients with HT of 1-2 stages were involved in the study. After 2 week wash-out period amlodipine (5-10 mg/day) therapy was started. ABPM, 24 hour electrocardiogram monitoring, echocardiography, laser Doppler flowmetry was performed initially and in 24 weeks of therapy.

Results. Amlodipine therapy increased microcirculation efficacy, reduced repolarization nonhomogeneity, contributed to myocardial electrophysiological stability. Besides it improved structural and functional heart indices, decreased systolic and diastolic blood pressure (BP), reduced indices of BP load during a day.

Conclusion. Amlodipine is effective antihypertensive medicine, having prominent cardio- and vasoprotective effects and good tolerability.

Key words: arterial hypertension, heart rate variability, cardiovascular remodeling, microcirculation.

Rational Pharmacother. Card. 2008;5:53-56

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: tsareva.al@mail.ru

В Российской Федерации около 40% взрослого населения имеет повышенные цифры артериального давления (АД). Артериальная гипертензия (АГ) входит в число важнейших медико-социальных проблем, так как является независимым фактором риска сердечно-сосудистых катастроф [1].

Структурные и функциональные изменения сердца и сосудов при АГ являются причиной дальнейшего её прогрессирования и неблагоприятным прогностическим фактором [2 – 4]. Имеются данные о связи между состоянием вегетативной нервной регуляции, процессами реполяризации миокарда желудочков и смертностью от сердечно-сосудистых причин [5,6]. Важнейшим компонентом, определяющим адекватную перфузию тканей, поддержание периферического сосудистого сопротивления и гидростатического давления, является состояние микроциркуляции. Нарушения в системе микроциркуляторного русла, часто встречающиеся при АГ, и их коррекция также являются одной из важных проблем клинической медицины [1].

Среди различных классов гипотензивных препаратов широко применяются антагонисты кальция (АК). Многочисленные международные проекты показали несомненную эффективность АК при лечении АГ [7 – 9]. В настоящее время это один из самых часто назначаемых классов препаратов в кардиологии. Широкое применение АК объясняется их высокой гипотензивной активностью, метаболической нейтральностью и хорошей переносимостью [10,11].

Цель исследования - изучить влияние АК амлодипина на показатели суточного мониторирования АД, вариабельность сердечного ритма (ВСР), скорректированный интервал QT и его дисперсию, структурно-функциональные показатели состояния сердца, микроциркуляцию у больных АГ.

Материал и методы

В открытое неконтролируемое исследование были включены 48 пациентов (средний возраст 46,4±7,6 лет; мужчин – 17 человек, женщин - 31) с АГ 1-2-й степе-

ни среднего и высокого риска длительностью $11,8 \pm 4,7$ лет.

Критерии исключения: вторичные формы АГ, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда в течение последних 6 мес, гемодинамически значимые пороки сердца, почечная и печеночная недостаточность.

Не менее чем за 2 нед до начала исследования больным отменялись все гипотензивные препараты. Амлодипин (Тенокс, KRKA) назначали в дозе 5–10 мг/сут (средняя доза $7,9 \pm 3,7$ мг/сут). Кратность визитов – 1 раз в 4 нед. Во время визитов проводили клинический осмотр, измеряли АД, оценивали эффективность (по достижению целевого АД) и безопасность терапии. Титрование дозы осуществляли через каждые 4 нед.

Всем пациентам исходно и через 24 нед после начала терапии проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) аппаратом ABPM-04 (Meditech, Венгрия) по стандартной методике. Перед началом каждого мониторирования проводилось три контрольных измерения АД одновременно прибором и сфигмоманометром. Прибор автоматически измерял АД и частоту пульса каждые 15 мин во время бодрствования и каждые 30 мин во время сна.

Для суточной регистрации ЭКГ использовали систему холтеровского мониторирования (ХМ) DRG Mediarc Holter Win P-V (DRG International, Inc., США). Определялись следующие показатели: SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех кардиоинтервалов RR (отражает суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения); pNN50 – доля соседних интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс (показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим); rMSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних интервалов RR (показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции).

Автоматически производился анализ процессов реполяризации желудочков. Рассчитывалась скорректированная величина интервала QT путём преобразования с помощью формулы Bazette: $QT_c = QT / \sqrt{RR}$, где QT_c – продолжительность скорректированного интервала QT; RR – длительность кардиоцикла. Дисперсия скорректированного интервала QT вычислялась по формуле: $QT_{cd} = QT_{cmax} - QT_{cmin}$, где QT_{cd} – дисперсия скорректированного интервала QT, а QT_{cmax} и QT_{cmin} – максимальная и минимальная продолжительность интервала QT, скорректированного с частотой сердечных сокращений.

Всем пациентам исходно и через 24 нед после начала терапии проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате «Sonos-2500» (Hewlett Packard, США) по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического об-

щества и Европейской исследовательской группы по диастолической сердечной недостаточности. Объемные показатели левого желудочка (ЛЖ) определены методом дисков (модифицированный алгоритм Simpson). Определяли конечный диастолический объем ЛЖ, индексированный к площади поверхности тела (ИКДОЛЖ), диастолический объем левого предсердия (ЛП), фракцию выброса (ФВЛЖ), индекс относительной толщины миокарда (ИОТМ), общее периферическое сосудистое сопротивление. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по методике «площадь-длина», рекомендованной Американским обществом эхокардиографистов, и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ). Диастолическая функция левого желудочка (ДФЛЖ) анализировалась при регистрации трансмитрального диастолического потока (ТМДП), диастолическая функция правого желудочка (ДФПЖ) – при регистрации транстрикуспидального диастолического потока в импульсно-волновом доплеровском режиме. Конечное диастолическое давление ЛЖ (КДД ЛЖ) определяли по формуле Th. Stork: $KDD_{ЛЖ} = 1,06 + 15,15 * A_i/E_i$.

Для оценки состояния периферического кровотока использовался неинвазивный метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛАКК-01, Россия). Определялись следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ), амплитуда медленных $[A(LF)]$ и пульсовых $[A(CF)]$ колебаний, вазомоторная активность (МА), микрососудистый тонус (МТ), внутрисосудистое сопротивление (ВСС), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ). При проведении дыхательной пробы рассчитывали резерв капиллярного кровотока (РККдр) и степень снижения кровотока. При проведении окклюзионной пробы рассчитывали тип изменения кровенаполнения в процессе проведения компрессионной пробы, резерв капиллярного кровотока (РККор), реактивность микрососудов прекапиллярного звена МЦР, биологический нуль (БН). При проведении тепловой пробы определяли резерв капиллярного кровотока (РККтр).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и доверительный 95%-ный интервал. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок; при неравномерности распределения использовали непараметрический критерий Wilcoxon. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение

При проведении СМАД (табл. 1) на фоне лечения амлодипином было выявлено, что среднесуточное систолическое и диастолическое АД снизились на 9,1%

и 8,7%, соответственно ($p < 0,01$). Произошло достоверное снижение показателей нагрузки давлением в дневные (индекс времени САД снизился на 38,4%, ДАД – на 40,2%) и ночные часы (индекс времени САД снизился на 44,8%, ДАД – на 42,9%). Показатели вариабельности САД и ДАД за день и ночь достоверно не изменились. В ходе лечения 85,4% больных достигли целевого уровня АД.

Мы не проводили сравнения амлодипина с другими гипотензивными препаратами. Однако, по данным литературы, антагонисты кальция снижают АД столь же эффективно, как иАПФ, диуретики и β -блокаторы [8, 12].

Амлодипин уменьшал изменения сердечно-сосудистой системы, связанные с АГ (табл. 2). На фоне лечения амлодипином отмечена положительная динамика параметров, отражающих ремоделирование ЛЖ: снижение индекса массы миокарда на 13% ($p < 0,05$) при снижении ИОТМ ЛЖ на 9% ($p < 0,01$).

Исходно у всех больных АГ выявлена диастоличе-

ская дисфункция ЛЖ, связанная с нарушением его активной релаксации. На фоне терапии амлодипином наблюдалось улучшение ДФЛЖ, характеризующееся перераспределением диастолического кровотока в пользу раннего наполнения [увеличение E/A с $0,82 \pm 0,19$ до $1,13 \pm 0,22$ (на 27,4%), уменьшение времени замедления раннего диастолического наполнения с $220,7 \pm 7,1$ до $173,5 \pm 6,2$ мс (на 21,4%; $p < 0,005$)]. К 24-й нед терапии нормализация показателей диастолы сопровождалась уменьшением КДД ЛЖ на 12% ($p < 0,05$) и индекса объема ЛП на 10,5% ($p < 0,01$). Улучшались показатели ДФПЖ: увеличение E/A с $0,87 \pm 0,16$ до $1,09 \pm 0,23$, ($p < 0,05$), снижение максимальной скорости предсердного наполнения на 15% ($p < 0,05$). Параметры систолической функции не менялись, что связано с исходным отсутствием систолической дисфункции. Терапия амлодипином привела к снижению общего периферического сосудистого сопротивления с 2187 ± 158 до 1862 ± 195 дин $\times$ с $\cdot$ см $^{-5}$ на 15% ($p < 0,01$).

Положительное влияние АК на диастолическую функцию связывают с их способностью снижать ММЛЖ [12]. В нашем исследовании выявлена статистически значимая корреляция между снижением ИММЛЖ и динамикой параметров ТМДП - E и E/A ($r = -0,86$, $r = -0,92$; $p < 0,05$).

В настоящее время установлено, что у больных АГ отмечается снижение ВСР (проявляющееся относительным преобладанием симпатического компонента над парасимпатическим) и имеются нарушения адаптивной реакции на ортостаз [5]. Показатели ВСР используют в качестве независимого предиктора в прогнозировании риска внезапной смерти [6, 8]. Поэтому представляло интерес проанализировать показатели ВСР до и после лечения амлодипином (табл. 3).

Через 24 нед после начала терапии наблюдалось достоверное увеличение показателя $pNN50$ ($p < 0,05$), отражающего степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим. Параметры SDNN и rMSSD существенно не изменились. Отмечалась тенденция к увеличению ЧСС, не достигшая, однако, уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Результаты исследований, направленных на оценку влияния амлодипина на ВСР, противоречивы. Так, некоторые авторы утверждают, что терапия амлодипином приводит к увеличению rMSSD [13]. В то же время наши данные подтверждают отсутствие активации симпатической нервной системы.

Одной из основных причин электрической нестабильности миокарда является негомогенность процессов реполяризации в желудочках. Степень негомогенности миокарда можно оценить путём изучения длительности и вариабельности интервала QT, количественной характеристикой которой является дисперсия

Таблица 1. Показатели СМАД у больных АГ на фоне лечения амлодипином ($M \pm SD$)

Показатель, мм рт.ст.	Исходно (n=48)	После лечения (n=48)
Среднее САД за сутки	144,5 $\pm$ 10,2	131,4 $\pm$ 9,9**
Среднее ДАД за сутки	93,7 $\pm$ 6,7	85,6 $\pm$ 6,8**
Вариабельность САД за день	15,6 $\pm$ 3,8	15,1 $\pm$ 3,3
Вариабельность ДАД за день	9,4 $\pm$ 3,2	9,2 $\pm$ 3,0
Вариабельность САД за ночь	13,4 $\pm$ 3,5	13,1 $\pm$ 3,2
Вариабельность ДАД за ночь	9,2 $\pm$ 3,8	9,1 $\pm$ 3,6

** - $p < 0,01$

Таблица 2. Показатели структурно-геометрического ремоделирования сердца у больных АГ на фоне лечения амлодипином ($M \pm SD$)

Показатель,	Исходно (n=48)	После лечения (n=48)
ЛП (мл/м 2)	38,03 $\pm$ 3,21	34,12 $\pm$ 2,79**
ИКДОЛЖ (мл/м 2)	49,35 $\pm$ 9,18	46,09 $\pm$ 6,32
ФВЛЖ (%)	65,52 $\pm$ 4,85	66,42 $\pm$ 8,33
ИММЛЖ (г/м 2)	136,24 $\pm$ 6,25	118,36 $\pm$ 6,32*
ИОТМ	0,47 $\pm$ 0,01	0,43 $\pm$ 0,02**

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Таблица 3. Показатели ВСР на фоне терапии амлодипином ($M \pm SD$)

Показатель,	Исходно (n=48)	После лечения (n=48)
SDNN, мс	126,3 $\pm$ 8,1	129,1 $\pm$ 7,4
pNN50, %	7,6 $\pm$ 2,3	10,9 $\pm$ 2,4*
rMSSD, мс	32,5 $\pm$ 6,5	34,8 $\pm$ 6,1
Средняя ЧСС за сутки, уд/мин	74,6 $\pm$ 6,2	75,9 $\pm$ 6,9

* - $p < 0,05$

QT интервала [14].

В результате 24-недельной терапии амлодипином отмечалось достоверное уменьшение QTc max и QTcd ($p < 0,05$). Значимого влияния на QTc и QTc min выявлено не было (табл. 4). Следовательно, терапия амлодипином уменьшает негетерогенность процессов реполяризации (снижает дисперсию скорректированного интервала QT преимущественно за счёт уменьшения QTc max) и способствует стабильности электрофизиологических свойств миокарда.

Результаты исследования базального кровотока до и после лечения представлены в табл. 5. В процессе лечения отмечается увеличение показателя перфузии тканей кровью на 0,81 п.е. (29%) по сравнению с исходным. Амплитуда кардиоритма (показатель, отражающий жесткость сосудистой стенки) в ходе лечения значимых изменений не претерпела. Отмечено снижение миогенной активности на 15,8% и микрососудистого тонуса на 8,5%, что может быть обусловлено снижением активности гладких миоцитов артериол и прекапиллярных сфинктеров. Кроме того, определяется снижение внутрисосудистого сопротивления на 27,6% от исходного. Эти изменения обусловлены, по-видимому, вазодилатирующим эффектом амло-

дипина. В процессе лечения отмечается увеличение ИЭМ на 10,1%, что свидетельствует об улучшении работы микроциркуляторного русла (МР).

При реактивной постокклюзионной гиперемии выявлено снижение РКК с 316% до 268% на фоне приема препарата. Это может быть связано с увеличением притока крови в МР и уменьшением количества функционирующих капилляров.

На основании данных об исходном кровотоке в МР и его реакции на функциональные пробы нами были определены следующие гемодинамические типы микроциркуляции: нормоциркуляторный – 5 (10,4%) пациентов, спастический – 28 (58,3%) пациентов, гиперемический – 7 (14,6%) пациентов, застойный – 4 (8,3%) пациента и стазический – 4 (8,3%) пациента.

В процессе лечения число пациентов с нормоциркуляторным типом увеличилось до 16 (33,3%) человек (более чем в 3 раза), число пациентов со спастическим типом уменьшилось до 8 (16,7%) человек (более чем в 3 раза). В то же время отмечалось увеличение числа пациентов с гиперемическим типом до 14 (29,2%) человек (в 2 раза) и застойным типом до 6 (12,5%) человек. Число пациентов со стазическим типом не изменилось. Таким образом, отмечено положительное влияние амлодипина на микроциркуляцию у больных с АГ: увеличение притока крови в МР и повышение эффективности микроциркуляции. Однако наилучшие результаты отмечены у пациентов с нормоциркуляторным и спастическим типом микроциркуляции. В то же время наблюдалось усугубление гиперемии и застойных явлений у больных с гиперемическим и застойным типом микроциркуляции. Все это подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к назначению гипотензивных препаратов в зависимости от типа микроциркуляции.

В ходе лечения у трёх пациенток (6,3%) была отмечена пастозность лодыжек, которая не потребовала отмены препарата.

Заключение

У больных АГ амлодипин повышает эффективность микроциркуляции, уменьшает негетерогенность процессов реполяризации и способствует стабилизации электрофизиологических свойств миокарда. Терапия амлодипином не приводит к активации симпатической нервной системы и положительно влияет на структурно-функциональные показатели состояния сердца.

Таблица 4. Показатели реполяризации на фоне терапии амлодипином (M±SD)

Показатель,	Исходно (n=48)	После лечения (n=48)
QTc	414,3±7,4	413,7±7,6
QTc max	443,8±10,7	430,3±9,2*
QTc min	366,6±9,7	369,9±8,5
QTcd	77,2±10,3	60,4±8,8*

*- $p < 0,05$

Таблица 5. Показатели микроциркуляции на фоне терапии амлодипином (M±SD)

Показатель,	Исходно (n=48)	После лечения (n=48)
ПМ, п.е.	2,78±0,09	3,59±0,07*
A(CF), п.е.	0,09±0,003	0,09±0,002
MA	16,91±1,02	14,23±1,04*
MT	87,12±3,75	79,71±4,12
BCC	4,16±1,01	3,01±0,98*
ИЭМ	1,59±0,006	1,77±0,008*

*- $p < 0,05$; ПМ – показатель микроциркуляции; A(CF) – амплитуда пульсовых колебаний; MA – вазомоторная активность; MT – микрососудистый тонус; BCC – внутрисосудистое сопротивление; ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции

Литература

1. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27(11):1341-81.
2. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318:1730-7.
3. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. JAMA 1982;247(12):1707-14.
4. Yusuf S., Peto R., Lewis J. et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of

the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985;27(5):335-71.

5. Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J. et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 1999;33(7):2092-197.
6. Viskin S., Kitzis I., Lev E. et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. J Am Coll Cardiol 1995;25(6):1327-32.
7. Herlitz J., Dellborg M., Karlson B.W. et al. Long-term mortality after acute myocardial infarction in relation to prescribed dosages of a beta-blocker at hospital discharge. Cardiovasc Drugs Ther 2000;14(6):589-95.