

УДК 616.12-008.331.1-053.87-085.225.2

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АМЛОДИПИНА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В.М. Царёва¹, Н.Ю. Хозяинова²

¹ Смоленская государственная медицинская академия (214019, Смоленск, ул. Крупской, 28), ² Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий ФМБА России (141435, Московская область, г.о. Химки, мкр-н Новогорск, ул. Ленинградская, 25)

Ключевые слова: норваск, артериальное давление, левый желудочек сердца, скорость распространения пульсовой волны.

CLINICAL EFFICIENCY OF LONG-TERM USE OF AMLODIPINE IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

V.M. Tsaryova¹, N.Y. Khozayinova²

¹Smolensk State Medical Academy (29 Krupskoy St. Smolensk 214019 Russian Federation), ²Federal Clinical Centre for Medical High Technologies of FMBA of Russia (25 Leningradskaya St. Novogorsk district, Khimki, Moscow region, 141435 Russian Federation)

Background. Arterial hypertension (AH) in Russia is the leader in cardiovascular morbidity and an important predictor of disability and mortality of the adult population.

Methods. The study included 30 patients with hypertension, amlodipine 5–10 mg / day for 36 weeks. Conducted daily monitoring of blood pressure (BP), echocardiography, Holter monitoring electrocardiogram, body sphygmography.

Results. Statistically significant reduction in average daily, average nighttime systolic and diastolic blood pressure, decreased pulse pressure in the daytime and nighttime. The number of patients with physiological night BP reduction increased from 36.7 to 60 %. The treatment resulted in a reduction of vascular remodeling of elastic and muscular type, reduce their structural changes. Amlodipine helped to improve left ventricular diastolic function. Statistically significant normalization of diastolic indicators was accompanied by decrease in the volume of the left atrium and the regression of cardiac hypertrophy (decrease myocardial mass index and relative left ventricular wall thickness by 9.6 and 8.7 %, respectively).

Conclusions. The results of our study showed beneficial effects of amlodipine on the process of ventricular repolarization. In women with hypertension in postmenopausal amlodipine slowed the progression of cardiovascular remodeling, lead to normalization of the circadian rhythm of blood pressure and helped stabilize the electrophysiological properties of the myocardium.

Keywords: Norvasc, blood pressure, the left ventricle of the heart, the pulse wave propagation velocity.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 1, p. 67–70.

Артериальная гипертония (АГ) в России остается лидером сердечно-сосудистой заболеваемости и важным предиктором инвалидизации и смертности взрослого населения. Начало эры доказательной медицины ознаменовалось разработкой четких подходов к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство первых многоцентровых контролируемых исследований в кардиологии проводились на мужской популяции с учетом относительно более ранней заболеваемости и смертности этой категории населения [9]. Недооценка риска сердечно-сосудистых заболеваний у

женщин сменилась в последние десятилетия бурным ростом интереса к проблемам женского здоровья [2]. На течение АГ у женщин свой отпечаток накладывают определенные периоды жизни [5]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о взаимосвязи между развитием АГ и наступлением менопаузы [1, 3]. Выбор гипотензивного препарата и его дозы, мониторинг эффективности и безопасности лечения у женщин имеет особенности, обусловленные физиологией женского организма [9, 12]. В последние годы обсуждаются общие механизмы действия эстрогенов и дигидропиридинов – блокаторов кальциевых каналов, которые обладают свойствами эстрогенов. Показано, что эстрогены блокируют трансмембранный ток ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудистой стенки и кардиомиоцитов, не нарушая чувствительность внутриклеточных структур к этим ионам [13]. Для женщин характерна более высокая активность цитохрома CYP3A4, что сопровождается более активным метаболизмом дигидропиридиновых антагонистов кальция [15].

Целью нашего исследования стал анализ эффективности длительной терапии аmlодипином у женщин постменопаузального периода с АГ.

Материал и методы. В одноцентровое открытое исследование было включено 30 пациенток (средний возраст 57,8±6,3 года) с АГ 1–2 степени среднего и высокого риска, с длительностью анамнеза 12,1±4,6 года. Критерии исключения: вторичные формы АГ, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, гемодинамически значимые пороки сердца, почечная и печеночная недостаточность.

Не менее чем за 2 недели до начала исследования отменялись все антигипертензивные препараты. Амлодипин («Норваск», Phzer) назначался в дозе 5–10 мг в сутки (средняя доза – 9,2±2,9 мг в сутки). Кратность визитов – один раз в четыре недели. Во время визитов осуществлялось клиническое обследование, измерение офисного артериального давления (АД), оценка эффективности (по достижении целевого АД) и безопасности препарата. Титрация дозы выполнялась через четыре недели.

Всем пациенткам исходно и через 36 недель от начала терапии проводился суточный мониторинг АД аппаратом BPLab («Петр Телегин», Россия) по стандартной

Царёва Валентина Михайловна – д-р мед. наук, доцент кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС СмолГМА; e-mail: tsarev.al@mail.ru

методике. Прибор автоматически измерял АД и частоту пульса каждые 15 мин во время бодрствования и каждые 30 мин во время сна. Оценивались суточное, дневное и ночное систолическое и диастолическое АД, пульсовое АД, вариабельность систолического и диастолического АД, а также показатели нагрузки давлением. Для оценки степени ночного снижения АД определялся суточный индекс артериального давления: нормальное снижение АД на 10–20 % (диппер), снижение АД на 0–10 % (нон-диппер), ночное превышение АД – суточный индекс менее 0 % (найт-пикер) и снижение более чем на 20 % (овер-диппер).

Для определения жесткости сосудистой стенки использовали метод объемной сфигмографии с помощью прибора VaSera-1000 фирмы Fukuda Denshi (Япония). Скорость распространения пульсовой волны определяли плече-лодыжечным способом. Рассчитывались скорость распространения пульсовой волны между плечом и правой голенью и скорость распространения пульсовой волны между сердцем и плечом. Первый показатель отражает скорость распространения пульсовой волны по сосудам преимущественно эластического типа, второй – скорость распространения пульсовой волны по сосудам в основном мышечного типа.

Всем пациенткам исходно и через 36 недель от начала терапии выполнялось эхокардиографическое исследование на аппарате Sonos-2500 (Hewlett Packard, США) по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества и Европейской исследовательской группы по диастолической сердечной недостаточности. Объемные показатели левого желудочка (ЛЖ) сердца определялись методом дисков (модифицированный алгоритм Simpson). Вычисляли конечный диастолический объем ЛЖ, индексированный к площади поверхности тела, диастолический объем левого предсердия, фракцию выброса ЛЖ, индекс относительной толщины миокарда и общее периферическое сосудистое сопротивление. Массу миокарда ЛЖ вычисляли по методике «площадь–длина», рекомендованной Американским обществом эхокардиографистов и индексировали к площади поверхности тела. Диастолическая функция ЛЖ анализировалась при регистрации трансмитрального диастолического потока, диастолическая функция правого желудочка – при регистрации транстрикуспидального диастолического потока в импульсно-волновом доплеровском режиме.

Для суточной регистрации электрокардиограммы использовали систему холтеровского мониторирования DRG Mediarc Holter Win P-V (DRG International, Inc., США). Анализ процессов реполяризации желудочков проводился автоматически. Интервал QT измерялся от самой ранней точки комплекса QRS до максимально поздней точки зубца Т в месте его перехода в изоэлектрическую линию. Рассчитывалась скорректированная величина интервала QT путем преобразования с помощью формулы Bazze:

$$QT_c = QT / \sqrt{RR},$$

где QT_c – продолжительность скорректированного интервала QT, RR – длительность кардиоцикла.

Дисперсия скорректированного интервала QT вычислялась по формуле:

$$QT_{cd} = QT_{c_{max}} - QT_{c_{min}},$$

где QT_{cd} – дисперсия скорректированного интервала QT, QT_{c_{max}} и QT_{c_{min}} – максимальная и минимальная продолжительность интервала QT, скорректированного с частотой сердечных сокращений.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6. Характер распределения признаков оценивался по критерию Шапиро–Уилка. Рассчитывали средние величины (M), стандартные отклонения (SD) и доверительный 95 % интервал. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения использовали непараметрический критерий Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты исследования. Суточный мониторинг на фоне приема амлодипина продемонстрировал статистически значимое снижение среднесуточного и средненочного систолического и диастолического АД (табл. 1). Через 36 недель после начала терапии наблюдалось снижение пульсового давления как днем (на 6,7 мм рт.ст.), так и ночью (на 4,2 мм рт.ст.). Амлодипин улучшал характеристики измененного до лечения суточного профиля АД, не нарушая его нормального двухфазного ритма. В процессе терапии количество пациенток с физиологическим ночным понижением АД увеличилось с 36,7 до 60 %.

В процессе лечения было продемонстрировано снижение степени ремоделирования сосудов эластического и мышечного типов. Так, скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа до лечения равнялась 8,9±2,8, после лечения – 7,2±2,2 м/с, а скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа – 17,3±3,8 и 15,2±3,4 м/с, соответственно. Таким образом, первая

Таблица 1
Динамика АД на фоне приема амлодипина

Показатель ¹	До лечения	После лечения
САД (день), мм рт.ст.	144,4±9,6	130,2±10,1 ²
САД (ночь), мм рт.ст.	130,2±9,5	119,9±8,2 ²
ДАД (день), мм рт.ст.	92,7±6,1	85,2±6,4 ²
ДАД (ночь), мм рт.ст.	80,7±6,3	74,6±6,9 ²
ПД (день), мм рт.ст.	51,7±5,2	45,0±5,9 ²
ПД (ночь), мм.рт.ст.	49,5±5,8	45,3±5,8
СНС САД, %	11,8±5,4	15,7±5,6 ²
СНС ДАД, %	9,6±5,8	15,3±5,2 ²

¹ САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ПД – пульсовое давление, СНС – степень ночного снижения.

² Здесь и в табл. 2 и 3: разница с показателем «до лечения» статистически значима.

величина статистически значимо снизилась на 19,1, а вторая – на 12,1 %.

Терапия амлодипином способствовала улучшению диастолической функции ЛЖ, как по показателям активного расслабления (уменьшение времени замедления раннего наполнения и времени изоволюмического расслабления), так и по параметрам податливости (уменьшение максимальной скорости позднего наполнения и увеличение отношения максимальной скорости кровотока в периоды раннего и позднего наполнения). Через 36 недель лечения статистически достоверная нормализация диастолических показателей сопровождалась уменьшением объема левого предсердия на 15,6 % и регрессом гипертрофии левого желудочка: уменьшение индекса массы миокарда и относительной толщины стенок на 9,6 и 8,7 %, соответственно (табл. 2). Некоторые авторы связывают положительное влияние лекарственных препаратов на диастолическую функцию с их способностью снижать массу миокарда ЛЖ. В нашем исследовании выявлена статистически достоверная корреляция между снижением индекса массы миокарда ЛЖ и динамикой параметров трансмитрального доплеровского потока – максимальной скорости кровотока в периоды раннего и позднего наполнения ($r = -0,42$ и $r = -0,51$, соответственно).

Результаты нашего исследования также продемонстрировали благоприятное влияние амлодипина на процессы реполяризации желудочков. Отмечено достоверное уменьшение дисперсии продолжительности скорректированного интервала QT на 22,6 % (табл. 3).

Обсуждение полученных данных. На протяжении многих десятилетий сердечно-сосудистые заболевания неоправданно считали атрибутивно «мужской» патологией. В клинические исследования включали непропорциональное число представителей обоих полов, что не позволяет в полной мере экстраполировать полученные результаты на женскую популяцию [7, 8]. В связи с этим в настоящее время активно обсуждается вопрос об антигипертензивной терапии у женщин с АГ. Анализ результатов суточного мониторирования АД показал, что амлодипин оказывал выраженный антигипертензивный эффект. На фоне лечения произошло значительное снижение уровней систолического и диастолического АД, а также пульсового АД как за дневной, так и за ночной период. Определено существенное положительное влияние препарата на циркадный ритм АД. На фоне лечения увеличилась и нормализовалась степень ночного систолического и диастолического АД. Полученные нами результаты важны с прогностической точки зрения, так как на сегодняшний день установлено, что недостаточное ночное снижение АД сопровождается более частым поражением органов-мишеней и большим риском сердечно-сосудистой смерти. Следовательно, нормализация этих показателей свидетельствует об улучшении прогноза заболевания за счет снижения потенциального риска коронарных и церебральных осложнений у женщин с АГ.

Таблица 2

Показатели ремоделирования сердца на фоне лечения амлодипином

Показатель ¹	До лечения	После лечения
Влп, мл	60,9±6,6	51,4±6,1 ²
КДР ЛЖ, см	5,6±2,5	5,2±2,8
УО ЛЖ, мл	76,2±7,4	75,1±7,6
СИ, л/мин/кв.м	3,1±0,6	3,0±1,2
ФВ ЛЖ, %	62,8±5,9	64,1±5,7
ИММ ЛЖ, г/кв.м	130,8±10,4	118,3±10,1 ²
ОТС ЛЖ, %	46,0±5,5	43,0±5,7 ²
Е ЛЖ, см/с	50,2±4,1	57,0±3,9
А ЛЖ, см/с	61,8±6,5	52,6±5,0 ²
Е/А ЛЖ	0,82±0,02	1,12±0,04 ²
DTe, мс	178,4±18,8	145,5±17,2 ²
IVRT, мс	106,2±11,2	82,7±9,1 ²
ТМЖП, см	1,4±0,03	1,38±0,04

¹ Влп – диастолический объем левого предсердия, КДР – конечный диастолический размер, УО – ударный объем, СИ – сердечный индекс, ФВ – фракция выброса, ИММ – индекс массы миокарда, ОТС – относительная толщина стенки, Е – максимальная скорость кровотока в период раннего диастолического наполнения, А – максимальная скорость кровотока в период позднего диастолического наполнения, DTe – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – isovolumic relaxation time (время изоволюмического расслабления), ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки.

Таблица 3

Показатели процессов реполяризации желудочков на фоне лечения амлодипином

Показатель ¹	До лечения	После лечения
QTc, мс	425,5±13,8	423,8±12,4
QTc _{max} , мс	446,5±23,5	437,9±14,8
QTc _{min} , мс	378,5±18,2	385,3±19,9
QTcd, мс	68,0±27,2	52,6±26,4 ²

¹ QTc – продолжительность скорректированного интервала QT, QTc_{max} и QTc_{min} – максимальная и минимальная продолжительность интервала QT, QTcd – дисперсия скорректированного интервала QT.

Особое внимание при стратификации и оценке общего сердечно-сосудистого риска в последние годы направлено на раннее выявление признаков субклинического поражения органов-мишеней, в частности, на определение скорости распространения пульсовой волны как маркера повышения жесткости артериальной стенки. С расширением технических возможностей и созданием неинвазивных автоматизированных устройств для оценки упруго-эластических свойств артерий в кардиологии открылись новые диагностические и лечебные возможности ведения больных АГ. Результаты нашего исследования подтвердили, что амлодипин оказал достоверное положительное влияние на показатели эластичности сосудов у женщин с АГ.

Л.И. Кательницкая и Л.А. Хаишева [4] изучили влияние амлодипина на жесткость сосудистой стенки у больных АГ. В ходе исследования отмечена лишь

тенденция к снижению скорости распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа. Однако применение этого препарата у женщин с АГ позволило добиться нормализации АД в 60 % случаев и в целом улучшить состояние сосудистой стенки. Авторы отмечали, что продолжительность наблюдения была недостаточной (12 недель) для оценки морфометрических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Прогноз АГ в значительной мере определяется структурно-геометрической и функциональной перестройкой сердца и сосудов, выражаемый термином «ремоделирование сердечно-сосудистой системы», описывающим процессы гипертрофии миокарда, дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии, нарушению систолической и диастолической функций. Выявленная в нашем исследовании положительная динамика параметров, отражающих ремоделирование ЛЖ сердца (уменьшение массы миокарда при снижении индекса относительной толщины стенки желудочка), а также улучшение его диастолической функции свидетельствуют о благоприятном влиянии амлодипина на прогноз АГ у женщин.

Одной из основных причин электрической нестабильности миокарда является негомогенность процессов реполяризации в желудочках. Эта негомогенность определяется, в свою очередь, разной длительностью трансмембранных потенциалов действия, генерируемых по мере распространения по сердцу процесса деполяризации во время очередного кардиоцикла [6]. Степень негомогенности миокарда можно оценить путем изучения длительности интервала QT и его дисперсии [10, 14]. Увеличение асинхронизма реполяризации, снижая порог фибрилляции желудочков, является фоном для развития жизнеугрожающей аритмии [6, 11]. Поэтому изменение этих показателей на фоне медикаментозного лечения АГ представляется важным моментом оценки эффективности терапии. Полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии амлодипина на дисперсию интервала QT у женщин с АГ в постменопаузе, что способствует стабилизации электрофизиологических свойств миокарда.

Таким образом, у женщин с АГ в постменопаузальном периоде амлодипин замедляет прогрессирование сердечно-сосудистого ремоделирования, приводит к нормализации циркадного ритма АД и способствует стабилизации электрофизиологических свойств миокарда.

Литература

1. Аничков Д.А., Шостак Н.А., Журавлева А.Д. Менопауза и сердечно-сосудистый риск // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005. Т. 1, № 1. С. 37–42.
2. Баранова Е.И., Маслова Н.П. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб.: СПбГМУ, 2000. 240 с.
3. Бойцов С.А., Уринский А.М., Кузнецов Р.Л. [и др.] Структура факторов риска, поражения органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах // Кардиология. 2009. № 4. С. 19–24.

4. Кательническая Л.И., Хаишева Л.А. Гендерные особенности клинического течения и лечения больных артериальной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008. № 1. С. 76–80.
5. Кисляк О.А., Стародубова А.В. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде // Consilium Medicum. 2007. Т. 9, № 11. С. 21–26.
6. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Мирошникова Е.Н. Физиологическое значение и нормативные параметры частотной адаптации интервала QT при холтеровском мониторировании у здоровых лиц молодого возраста // Кардиология. 2008. № 4. С. 54–58.
7. Перепеч Н.Б., Шурыгина В.Д. Блокаторы кальциевых каналов в лечении артериальной гипертензии: результаты и перспективы // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2010. № 4. С. 38–43.
8. Подзолков Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы // Сердце. 2004. Т. 3, № 6. С. 276–279.
9. Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертензии у женщин // Трудный пациент. 2006. № 8. С. 12–16.
10. Пшеничников И., Шпилова Т., Карай Д. Связь интервала QT и дисперсии интервала QT с факторами, определяющими прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции женщин 56–65 лет города Таллин // Кардиология. 2009. № 4. С. 46–51.
11. Руководство по нарушениям ритма сердца / под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 416 с.
12. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Косицина И.В., Джаиани Н.А. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний и их лечения у женщин // Кардиология. 2005. № 1. С. 98–104.
13. Collins P., Beale C.M., Rosano G.M. Oestrogen as a calcium channel blocker // Eur. Heart J. 1999. Vol. 17. P. 28–31.
14. Haraguchi R., Ashihara T., Namba T. [et al.] Transmural dispersion of repolarization determines scroll wave behavior during ventricular tachyarrhythmias // Circ. J. 2010. Vol. 75 (1). P. 80–88.
15. Leuzzi C., Modena M.G. Hypertension in postmenopausal women: pathophysiology and treatment // High Blood Press Cardiovasc. Prev. 2011. Vol. 18 (1). P. 13–18.

Поступила в редакцию 28.11.2014.

Клиническая эффективность длительного применения амлодипина в лечении артериальной гипертензии у женщин в постменопаузальном периоде

В.М. Царёва¹, Н.Ю. Хозяинова²

¹ Смоленская государственная медицинская академия (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28), ² Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий ФМБА России (141435, Московская область, г.о. Химки, мкр-н Новогорск, ул. Ленинградская, 25)

Резюме. Обследованы 30 пациенток с артериальной гипертензией (АГ), принимавшие амлодипин в дозе 5–10 мг/сутки на протяжении 36 недель. Выявлено статистически значимое снижение среднедневного, средненочного систолического и диастолического артериального давления (АД), снижение пульсового давления в дневные и ночные часы. Количество пациенток с физиологическим ночным снижением АД увеличилось с 36,7 до 60 %. Лечение привело к понижению степени ремоделирования сосудов эластического и мышечного типа, уменьшению их структурных изменений. Терапия амлодипином способствовала улучшению диастолической функции левого желудочка и стабилизации электрофизиологических свойств миокарда.

Ключевые слова: норваск, артериальное давление, левый желудочек сердца, скорость распространения пульсовой волны.