

ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ, ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Е. Д. Голованова, И. В. Милягина, Д. Ю. Ковалев, Н. Н. Силаева

Смоленская государственная медицинская академия

Цель. Изучить изменения эндотелий зависимой вазодилатации, вариабельности сердечного ритма и церебральной гемодинамики у больных с артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) в пожилом и старческом возрастах при медикаментозной коррекции антагонистами кальция.

Обследовано 35 больных старше 60 лет с АГ II-III ст. и ИБС. Пациентам проводились реовазография верхней конечности, кардиоинтервалография по Баевскому и ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи. Больные получали амлодипин (кардилопин фирмы "Эгис") в дозах 2,5 или 5 мг на протяжении 2 месяцев.

У пациентов, получавших кардилопин в дозе 2,5 мг, реакция эндотелия на реактивную гиперемия была недостаточной по сравнению с больными, получавшими 5 мг, где реакция была достоверной. ВСП, свидетельствующая о соотношении симпатической и парасимпатической регуляции, достоверно изменялась в положительную сторону при приеме в обеих дозах. Однако при высоком исходном симпатическом тоне целесообразна комбинация с β -адреноблокаторами. Улучшение регуляции мозгового кровотока, снижение индексов периферического сопротивления произошло в нескольких сосудистых бассейнах, особенно при приеме препарата в дозе 5 мг. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации контроля над эффективностью моно- и комбинированной терапии у гериатрических больных.

Ключевые слова: артериальная гипертония, пожилые, амлодипин, эндотелиальная дисфункция, вариабельность сердечного ритма, церебральная гемодинамика.

EFFECT OF AMLODIPINE ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, HEART RATE VARIABILITY AND CEREBRAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

E. D. Golovanova, I. V. Milyagina, D. Y. Kovalev, N. N. Silaeva

Abstract. Objective. Studying endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation (FMD), heart rate variability (HRV) and cerebral blood flow in elderly patients with arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD) receiving calcium antagonists.

Total of 35 patients aged over 60 years with moderate or severe AH and CHD were examined. All patients underwent rheography on the arm, HRV and ultrasound dopplerography of the head and neck vessels. All patients received monotherapy with amlodipine ("Kardioplin") 2,5 or 5 mg for 2 months.

In patients who received amlodipine 2,5 mg, endothelial reaction to reactive hyperemia was weaker than that in patients who received amlodipine 5 mg. HRV was significantly improved in both groups. However, if sympathetic tone is elevated, then combination therapy with beta-blockers is necessary. Cerebral blood flow improved, too, indices of peripheral resistance in certain blood streams were reduced, especially in patients who received amlodipine 5 mg.

The data obtained may be used as additional criteria of effectiveness of the therapy in elderly patients.

Key words: arterial hypertension, elderly patients, endothelial dysfunction, amlodipine, heart rate variability, cerebral blood flow.

Актуальность проблемы артериальной гипертонии (АГ) у пожилых обусловлена стремительным "постарением" населения, увеличением распространенности ее с возрастом и трудностью адекватного контроля АД у гериатрических больных. Патогенетические особенности АГ у гериатрических больных: усиление роли симпатической нервной системы, увеличение жесткости сосудистой стенки, нарушение функционирования эндотелия, изменение механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения с увеличением сосудистого сопротивления – обуславливают необходимость дифференцированного подхода к лечению этого контингента. Следует отметить,

что принципы выбора, предложенные как европейскими, так и российскими экспертами (Рекомендации ВНОК, 2004), основываются на применении низких доз препаратов при моно- и комбинированной терапии.

В настоящее время имеются убедительные доказательства высокой антигипертензивной эффективности и безопасности блокаторов медленных кальциевых каналов II и III поколения при лечении АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), по данным многочисленных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований – TOMHS, ALLHAT, ELSVERA, CAMELOT, PREVENT [3, 6–9]. Особое место сре-

(22)

ди антагонистов кальция (АК) занимает амлодипин, сочетающий антиангинальный, антигипертензивный и антисклеротический эффекты, что делает его препаратом выбора при лечении АГ с сопутствующей ИБС у пациентов пожилого возраста [1, 4, 8].

В России был зарегистрирован и изучен при "мягкой" и "умеренной" гипертензии один из дженериков оригинального препарата амлодипина (кардилопин, фирма "ЭГИС", Венгрия). Проведенные исследования по биоэквивалентности продемонстрировали его полное соответствие оригинальному препарату [5].

Представляется актуальной задачей изучение влияния "малых" и "средних" доз амлодипина при монотерапии на многоуровневые патофизиологические взаимосвязи, формирующиеся в процессе старения организма при наличии АГ: эндотелиальную дисфункцию, гиперсимпатикотонию и повышение тонуса и реактивности мозговых сосудов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительное изучение комплексного влияния кардилопина в дозах 2,5 и 5 мг на показатели variability сердечного ритма (BCP), эндотелий-зависимую вазодилатацию и церебральную гемодинамику у пациентов с АГ пожилого и старческого возрастов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 35 пациентов в возрасте от 58 до 82 лет, средний возраст – (69,7±10,8) лет с АГ II–III ст. У 83 % имелась сопутствующая ИБС. Критерии исключения: вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК, мерцательная аритмия, нарушение функции печени и почек, сахарный диабет I и II типов. С учетом цели и задач исследования пациенты были разделены на 2 группы (I – n=16, II – n=19), сопоставимые по возрасту, наличию сопутствующей патологии и уровню АД. Исходное клиническое АД в I группе составило: систолическое (САД) – (164,37±15,9) мм рт. ст., диастолическое (ДАД) – (97,81±5,15) мм рт. ст. У пациентов II группы уровень САД до начала терапии был равен (168,74±17,08) мм рт.ст., а ДАД – (92,63±10,5) мм рт. ст., разница между уровнями АД у пациентов I и II групп статистически недостоверна (p>0,05). Пациентам I группы была назначена "стартовая" доза кардилопина в дозе 2,5 мг однократно утром. Если через 8 недель не было достигнуто целевого уровня АД, то в дальнейшем было рекомендовано увеличить дозу до 5 мг, либо дополнительно назначался ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или β-адреноблокатор, или диуретик. Пациенты II группы изначально получали кардило-

пин в дозе 5 мг однократно утром.

Всем пациентам исходно и через 8 недель от начала терапии определялась вазомоторная функция эндотелия, проводился анализ BCP, и исследовалась церебральная гемодинамика.

Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) исследовали неинвазивным методом с помощью манжеточной пробы на диагностическом комплексе "нейрореокартограф-МБН" с помощью реовазографии правой верхней конечности. Измеряли пульсовую кровоток (ПК) исходно и через 90 секунд после проведения пробы с реактивной гиперемией. За "норму" считали увеличение ПК на 20 % от первоначального уровня. Эндотелиальную дисфункцию определяли при меньшей степени увеличения ПК или при вазоконстрикции (парадоксальной реакции в виде уменьшения ПК).

Вариабельность сердечного ритма исследовали методом кардиоинтервалографии и вариационной пульсометрии в покое и после ортостатической пробы с использованием автоматизированного диагностического комплекса "Анкар-131" (Россия) с расчетом параметров гистограммы по Р. М. Баевскому, используя статистические методы и временной анализ. Анализировались короткие 5-минутные участки ритмограммы с расчетом следующих показателей: SDNN (среднеквадратического отклонения, мс), MxDMn (вариационного размаха, мс), SI (стресс-индекса, отражающего напряжение регуляторных систем), ИВР (индекса вегетативного равновесия, определяющего соотношение симпатической и парасимпатической регуляции) и BP (вегетативной реактивности – отношения SI_2 к SI_1 по данным ортостатической пробы).

Церебральную гемодинамику исследовали методом ультразвуковой доплерографии в спектральном режиме на аппарате "Полирон-МБН" (Россия) с оценкой количественных параметров. Во время исследования определяли систолическую (S) и диастолическую (D) скорости кровотока, пульсационный (PI-pulsatility index) и индекс периферического сопротивления (RI-resistive index) по общим, внутренним и позвоночным артериям.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ "Statgraphics Plus 5.0". Для каждой группы рассчитывались средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD). Определялся характер распределения переменных: при нормальном распределении применялся парный критерий Стьюдента, при ненормальном – Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При монотерапии кардилопином в дозе 2,5 мг

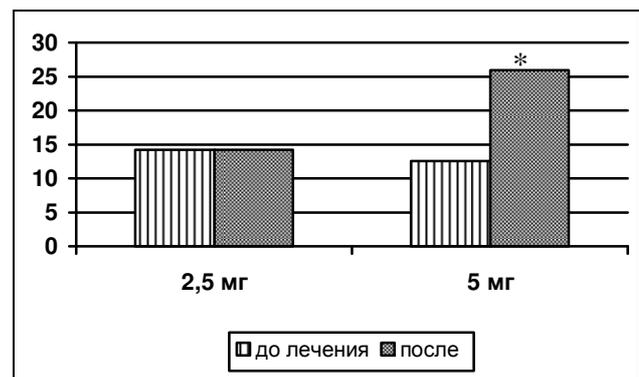
САД после лечения снизилось и составило $(146,43 \pm 14,35)$ мм рт. ст., ДАД – $(91,43 \pm 14,35)$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), однако не удалось достичь целевого уровня АД. У пациентов, которые получали 5 мг, кардилопин оказал более выраженное влияние на АД: к концу 2-го месяца терапии САД составило $(138,52 \pm 7,7)$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД – $(84,16 \pm 6,8)$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Изучение изменений ЭЗВД у пациентов I группы (получавших кардилопин в дозе 2,5 мг/сут.) не выявлено значимых отличий в изменении показателей реовазографии до (14,2 %) и после лечения (14,9 %, $p > 0,05$). У пациентов II группы (получавших кардилопин в дозе 5 мг/сут.) ЭЗВД достоверно улучшилась по сравнению с исходными значениями (12,56 % до лечения и 26,95 % – после лечения, $p < 0,05$) (см. рис.). Таким образом, кардилопин при курсовом приеме в дозе 5 мг у пациентов пожилого и старческого возрастов с АГ и ИБС отчетливо улучшал эндотелий-зависимую вазодилатацию в периферических сосудах при достижении целевых уровней АД.

Известно, что симпатическая нервная система (СНС) имеет ключевое значение для контроля АД, причем повышение периферического сопротивления тесно связано с гипертонусом сосудов на фоне избыточной активности СНС. Для пожилых больных с АГ характерны, с одной стороны, снижение функции парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы, которая в значительной мере определяется возрастной инволюцией вегетативного аппарата миокарда, и в то же – время избыточная активация СНС за счет измененной реактивности на катехоламины.

Результаты сравнения изменения показателей ВСР после 8-недельной терапии кардилопином в дозах 2,5 и 5 мг представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, терапия кардилопином в дозе 2,5 мг у пациентов I группы достоверно увеличивала вариационный размах и уменьшала индекс вегетативного равновесия, что свидетельствует об улучшении соотношения симпатической и парасимпатической регуляции в сторону увеличения последней. Назначение его в дозе 5 мг во II группе также сопровождалось достоверным увеличением MxDMn и уменьшением ИВР, а также увеличением SDNN, хотя его значения не достигали нормального уровня (≥ 50 мс). Снижение стресс-индекса наблюдалось в обеих группах: в I – на 48 %, во II – на 55 %, однако разница средних значений недостоверна, и сохранение его высоких значений (>200 усл. ед.) после лечения свидетельствует о сохранении умеренной симпатикотонии, несмотря на достижение целевого уровня АД во II группе. Важными параметрами, отмеченными в ходе лечения в обеих группах, явились: сохранение ЧСС < 80 /мин и ВР в пределах нормы – 0,95–1,48. Полученные изменения указывают на улучшение функционирования систем вегетативной регуляции, снижение степени

централизации управления ритмом, увеличения роли автономного контура.

Основные изменения параметров цереброваскулярной реактивности у лиц с длительно существующей АГ касаются повышения индексов периферического сопротивления [1]. На фоне 8-недельной терапии в обеих группах снижение АД и улучшение показателей ВСР сопровождалось одновременно и улучшением мозгового кровотока, что свидетельствует о влиянии препарата на локальные механизмы его регуляции у пациентов старших возрастных групп с АГ и ИБС (табл. 2). Однако в I группе происходило снижение только индекса периферического сопротивления (RI) по общим сонным артериям, в то время как во II группе наблюдалась положительная динамика в виде снижения пиковой S и D скорости кровотока по позвоночным артериям и RI по общим и внутренним сонным артериям. На фоне терапии кардилопином пациенты обеих групп отмечали уменьшение церебральной симптоматики.



Динамика изменений ЭЗВД у пациентов I (2,5 мг) и II (5 мг) групп до и после лечения в сравнении:
* – $p < 0,05$; $t = 2,18$

Таблица 1

Динамика показателей ВСР на фоне 8-недельной терапии кардилопином в дозах 2,5 и 5 мг

Показатели	I группа		II группа	
	исходно	через 8 недель	исходно	через 8 недель
ЧСС	$69,7 \pm 8,5$	$69,9 \pm 7,2$	$69,7 \pm 14,9$	$72,9 \pm 8,9$
SDNN	$18,4 \pm 4,5$	$25,7 \pm 5,2$	$14,2 \pm 9,6$	$29,4 \pm 11,1^*$
MxDMn	$63,1 \pm 21,6$	$89,7 \pm 25,7^*$	$67,8 \pm 48,0$	$126,8 \pm 107,5^*$
ИВР	$1364,3 \pm 628,1$	$681,4 \pm 258,6^*$	$1689,9 \pm 153,7$	$863,3 \pm 646,3^*$
SI	$846,6 \pm 54,7$	$408,1 \pm 173,7$	$733,6 \pm 52,8$	$402,2 \pm 22,3$
BP	$0,95 \pm 0,64$	$1,48 \pm 1,22$	$1,05 \pm 0,76$	$1,14 \pm 0,82$

Примечание. Здесь и далее: * – достоверность различий $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика скоростных показателей и индексов сопротивления в церебральных сосудах на фоне терапии кардилопином в дозах 2,5 и 5 мг

Показатели кровотока	I группа			II группа		
	ОСА	ВСА	ПА	ОСА	ВСА	ПА
S исходно	39,9±3,1	40,5±1,5	43,6±1,1	39,7±2,3	40,01±3,4	51,23±18,7
S через 8 нед.	41,2±1,0	41,4±1,35	46,2±10,7	40,0±1,8	40,3±1,72	39,21±11,0*
D исходно	12,2±8,0	14,2±8,0	19,3±8,7	11,86±9,8	15,4±10,6	23,95±13,7
D через 8 нед.	9,57±3,3	17,7±10,1	19,3±8,6	11,83±5,8	18,0±7,15	16,79±5,4*
PI исходно	1,46±0,5	1,19±0,41	0,83 ±0,39	1,33±0,45	1,06±0,52	0,92±0,47
PI через 8 нед.	1,05±0,4	1,01±0,47	0,94±0,4	1,33±0,38	0,94 ±0,4	0,92±0,27
RI исходно	0,75±0,1	0,65±0,2	0,6±0,12	0,78±0,14	0,66±0,21	0,51±0,23
RI через 8 нед.	0,61±0,2*	0,59±0,1	0,57±0,09	0,66±0,08*	0,48±0,22*	0,57±0,1

Примечание. ОСА – общая сонная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, ПА – позвоночные артерии (представлены суммарные значения справа и слева).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амлодипин (кардилопин, фирма "ЭГИС") обладает хорошей дозо-зависимой гипотензивной активностью. При курсовом приеме в течение 2 месяцев в дозе 5 мг оказывает выраженное положительное действие на ЭЗВД периферических сосудов, вариабельность сердечного ритма и показатели мозгового кровотока у пациентов старших возрастных групп с АГ и ИБС. Улучшение вариабельности сердечного ритма в плане оптимизации соотношения симпатической и парасимпатической регуляции наблюдается при лечении больных кардилопином даже в дозе 2,5 мг. Однако при повторном обследовании больных и сохранении у них гипер- или умеренной симпатикотонии целесообразна комбинированная терапия с включением β -адреноблокаторов или ингибиторов АПФ. Для оптимизации терапии гериатрических больных, помимо достижения целевого уровня АД, целесообразно контролировать влияние моно- и комбинированной терапии на другие показатели функционирования систем регуляции

АД: ВСР, показатели церебральной гемодинамики, состояние эндотелия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комиссаренко И. А., Михеева О. М. // Cons. Med. – 2004. – Т. 6, № 12.
2. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Церебральное кровообращения и артериальное давление. – М.: Реальное время, 2004. – 304 с.
3. Леонова М. В. // Качественная клиническая практика. – 2005. – № 3. – С. 23–30.
4. Максимов М. Л., Стародубцев А. К., Светлый Л. И. // Кардиология. – 2006. – Т. 14, № 10. – С. 777–781.
5. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Деев А. В. и др. // Росс. кардиол. журн. – 2004. – № 4. – С. 53–56.
6. ALLHAT Collaborative Research Group // JAMA. – 2002. – № 295. – P. 750–764.
7. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – № 21. – P. 1011–1053.
8. Pitt B., Byington R. P., Furberg C. D., et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1503–1510.
9. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J., et al. // Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 303–309.