



С.Я. Доценко¹, А.А. Токаренко², И.И. Токаренко¹, Ю.В. Гура²

ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²Городская клиническая больница №4, г. Запорожье

Ключові слова: ремоделювання лівого шлуночка та загальної сонної артерії, гіпертонічна хвороба.

Ключевые слова: ремоделирование левого желудочка и общей сонной артерии, гипертоническая болезнь.

Key words: remodeling of left ventricle and common carotid artery, hypertensive disease.

У 48 пацієнтів з гіпертонічною хворобою II ст. при тривалому 6-місячному лікуванні амлодипіном виявлено зворотній розвиток ремоделювання лівого шлуночка та загальної сонної артерії, а також нормалізація добового профілю артеріального тиску у осіб з початковим його порушенням.

У 48 пациентов с гипертонической болезнью II ст. при длительном 6-месячном лечении амлодипином обнаружено обратное развитие ремоделирования левого желудочка и общей сонной артерии, а также нормализация суточного профиля артериального давления у лиц с исходным его нарушением.

In 48 patients with II stage essential hypertension under amlodipine prolonged 6-month treatment regression of left ventricular remodeling and the common carotid artery was revealed, as well as normalization of circadian blood pressure in patients with its initial abnormality.

Одним из патогенетических механизмов развития эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) является нарушение ионотранспортной функции мембраны гладкомышечных клеток резистивных сосудов [1,2]. Генетически детерминированная мембранопатия способствует усилению потоков ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, что вызывает их перегрузку указанными ионами («кальциевый парадокс»), повышение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления (АД) [1]. Этот механизм патогенеза АГ получил дополнительное подтверждение благодаря созданию нового класса гипотензивных препаратов – антагонистов кальция, блокирующих медленные потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа [9].

В качестве антигипертензивных препаратов первой линии широко используют антагонисты кальция длительного действия дигидропиридинового ряда. По результатам исследований Syst-Eur, STOP-2, NORDIL, Sist-China, STONE [10,12,13], лечение с помощью этих препаратов уменьшает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность пациентов с АГ, а их применение эффективно и безопасно. Одним из представителей антагонистов кальция длительного действия является амлодипин. Он вызывает значительное и равномерное снижение АД за счет уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления (при этом частота сердечных сокращений и ударный объем практически не изменяются). Отсутствие клинически значимого кардиодепрессивного действия отличает амлодипин от верапамила и дилтиазема, применение которых нежелательно при фракции выброса левого желудочка менее 40%, а отсутствие рефлекторной тахикардии – от нифедипина, исрадипина, никардипина, нитрендипина и фелодипина [11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние терапии амлодипином на процесс ремоделирования левого желудочка и общей сонной артерии у больных ГБ II ст.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 48 больных (26 мужчин и 22 женщин) с диагнозом гипертоническая болезнь (ГБ) II ст. Возраст об-

следованных в среднем составлял $58,43 \pm 3,86$ года, анамнез ГБ II ст. – $7,63 \pm 2,3$ года.

После 7-дневного безмедикаментозного периода с целью коррекции АД пациентам назначали амлодипин (АМЛОДИПИИН-НОРТОН, «Нортон Интер», Канада) в суточной дозе 10 мг однократно. В ходе лечения учитывали динамику клинических симптомов (головная боль, головокружение, боли в области сердца и за грудиной, сердцебиение, одышка при ходьбе, утомляемость, нарушение сна) и развитие возможных нежелательных реакций (сонливость, парестезии, тремор, сыпь, кожный зуд, ортостатическая гипотензия, боли в суставах, диспепсия, боль в эпигастральной области, диспепсия, метеоризм и др.).

Для оценки антигипертензивного эффекта препаратов использовали общепринятые критерии (снижение АД менее 140/90 мм рт. ст. или ДАД не менее чем на 10 мм рт. ст. от исходного уровня). Обследование проводили в конце безмедикаментозного периода и по истечении 6-месячной терапии. Анализировали изменение показателей суточного мониторинга АД (СМАД), проведенного с использованием прибора «АВРМ-2» («Meditech», Венгрия).

Эхокардиографическое исследование выполняли с помощью ультразвуковых сканеров «Diasonic» (Швейцария) парастернальным доступом с анализом размеров полостей сердца за длинной и короткой осями левого желудочка (ЛЖ) в одно- и двухмерной проекциях. Измерения проводили в М-модальном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Определяли конечнодиастолический размер (КДР), конечносистолический размер (КСР), толщину задней стенки ЛЖ в систолу (ТЗСс) и диастолу (ТЗСд), толщину межжелудочковой перегородки в систолу (ТМЖПс) и диастолу (ТМЖПд), размер корня аорты в начале систолы и переднезадний размер левого предсердия. Конечнодиастолический (КДО) и конечносистолический (КСО) объемы, ударный объем, фракцию выброса (ФВ) рассчитывали по формуле L.E. Teicholz. Массу миокарда (ММ) ЛЖ определяли по формуле R. Devereux и N. Reichek в модификации ASE (American Society of Echocardiography):



ММЛЖ = $1,04 \times ((\text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП})^3 - (\text{КДР})^3) - 13,6$.

ГЛЖ диагностировали по Фремингемским критериям (индекс ММ ЛШ (ИММ ЛШ) для мужчин – больше 134 г/м^2 , для женщин – больше 110 г/м^2). Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОТС} = [2\text{ТЗСд}]/\text{КДР}.$$

Исследование общих сонных артерий (ОСА) проводили методом дуплексного сканирования на аппарате «EnVisor» (Philips, США) с использованием линейного датчика с частотой $6,5 \text{ МГц}$ по общепринятой методике. Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) измеряли в В-режиме на уровне бифуркации общей сонной артерии трехкратно с расчетом среднего значения по методу J. Каргио и соавторов (1993) [3]. Оценивали проходимость артерий, геометрию сосудов, состояние комплекса интима-медиа сонных артерий, наличие внутрисосудистых изменений, их выраженность и структуру, линейную и объемную скорость кровотока в общей сонной артерии. Гемодинамическую значимость атеросклеротических поражений и деформаций артерий определяли по наличию или отсутствию положительного градиента пиковой систолической линейной скорости кровотока до и после измененного участка сосуда и/или качественного изменения спектра доплеровского сдвига.

Подбор антигипертензивной терапии проводили в зависимости от клинического течения заболевания и исходного уровня АД. Амлодипин назначали в дозе 5 мг с увеличением при необходимости до 10 мг через 7 дней. Большинство пациентов, которые включены в исследование, раньше не получали антигипертензивной терапии или использовали ее нерегулярно, потому привлечение в исследование проводили без предыдущей отмены препаратов. Обследования проводили перед началом лечения и в конце исследования.

Полученные результаты обрабатывали с помощью программного пакета «Statistica 6.0» (Stat Soft inc., США). Нормальность распределения проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Достоверность разницы определяли с помощью Т-критерия Вилкоксона. Данные представлены в виде $M \pm t$, где M – среднее, t – стандартное отклонение. При $P < 0,05$ расхождения считали статистически достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Амлодипин оказывал значительный антигипертензивный эффект (табл. 1). Через 10 дней среднесуточное САД снизилось на 27 мм рт. ст. ($P < 0,01$), ДАД – на $9,8 \text{ мм рт. ст.}$ ($P < 0,01$), среднедневное САД и ДАД – на $36,4 \text{ мм рт. ст.}$ ($P < 0,05$) и $12,2 \text{ мм рт. ст.}$ ($P < 0,05$) соответственно, а средненочное САД и ДАД – на $17,8 \text{ мм рт. ст.}$ ($P < 0,013$) и $16,2 \text{ мм рт. ст.}$ ($P < 0,01$) соответственно.

Через 6 мес. лечения в целом в группе больных (табл. 1): среднесуточное АД снизилось с $(168,6 \pm 2,8)/(102,2 \pm 2,4)$ до $(141,6 \pm 2,6)/(92,4 \pm 2,4)$ мм рт. ст. ($P < 0,01$); среднедневное АД снизилось с $(178,6 \pm 3,2)/(106,4 \pm 1,8)$ до $(142,2 \pm 3,4)/(94,2 \pm 2,8)$ мм рт. ст. ($P < 0,05$); средненочное АД снизилось с $(156,4 \pm 3,2)/(94,6 \pm 1,9)$ до $(138,6 \pm 1,4)/(78,4 \pm 1,7)$ мм рт. ст. ($P < 0,01$). Уровень ЧСС значительно не изменился: с $74,0 \pm 3,2$ до $74,8 \pm 2,8$ ($P < 0,05$). Таким образом, лечение амлодипином было эффективным (АД нормализовалось или ДАД снизилось не менее чем на 10 мм рт. ст. от исходного) у 68% .

Положительную динамику клинических проявлений ГБ отметили у 93% пациентов, получавших амлодипин. Снижение АД сопровождалось улучшением самочувствия пациентов.

Таблица 1

Показатель	До лечения	После лечения
	N=107	N=96
САД ср. сут., мм рт. ст.	$168,6 \pm 2,8$	$141,6 \pm 2,6$, $P < 0,01$
ДАД ср. сут., мм рт. ст.	$102,2 \pm 2,4$	$92,4 \pm 2,4$, $P < 0,01$
САД ср. дн., мм рт. ст.	$178,6 \pm 3,2$	$142,2 \pm 3,4$, $P < 0,05$
ДАД ср. дн., мм рт. ст.	$106,4 \pm 1,8$	$94,2 \pm 2,8$, $P < 0,05$
САД ср. ноч., мм рт. ст.	$156,4 \pm 3,2$	$138,6 \pm 1,4$, $P < 0,013$
ДАД ср. ноч., мм рт. ст.	$94,6 \pm 1,9$	$78,4 \pm 1,7$, $P > 0,01$
ЧСС в 1 мин.	$74,0 \pm 3,2$	$74,8 \pm 2,8$, $P < 0,05$

Терапия амлодипином способствовала уменьшению или исчезновению головной боли на $85,6\%$, головокружения – на $74,8\%$, кардиалгии – на $89,6\%$, одышки – на $54,6\%$, утомляемости – на $72,4\%$. Других побочных эффектов, кроме случая диспепсии и гиперемии лица у 1 больного ($2,08\%$), не потребовавшего отмены лечения, не отмечено.

Применение амлодипина в течение 6 мес. у больных с ГБ II ст. способствовало уменьшению ММЛЖ и ИММЛЖ ($P < 0,05$). При этом ОТС снизилось незначительно ($P > 0,05$). И хотя в исследовании LIFE обратное развитие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) наблюдали у больных с ГБ II ст. при более длительном лечении (36 мес.), наши результаты совпадают с результатами других исследований [4,5]. У больных на ГБ II ст. наблюдали увеличение УО и УИ. В частности, прямая корреляционная связь между ФВ и выходным систолическим АД в нашем исследовании представляла $r = 0,37$, $p < 0,05$. Поэтому при лечении ГБ является важной оценка не только антигипертензивного эффекта препаратов, но и их влияние на кардиогемодинамику и параметры сократимости ЛЖ (табл. 2).

Таблица 2

Показатель	До лечения	После лечения
	N=86	N=86
УО, мл	$92,4 \pm 22,8$	$96,6 \pm 22,4$; $p > 0,05$
УИ, мл	$45,2 \pm 14,4$	$46,8 \pm 12,4$; $p > 0,05$
КСО, мл	$66,2 \pm 2,8$	$60,2 \pm 3,8$; $p = 0,05$
КДО, мл	$147,8 \pm 4,8$	$140,2 \pm 4,4$; $p = 0,01$
ФВ, %	$61,2 \pm 2,6$	$63,2 \pm 2,2$; $p > 0,01$
ТЗСд, см	$1,27 \pm 0,02$	$1,18 \pm 0,04$; $p = 0,001$
ТМЖПд, см	$1,19 \pm 0,04$	$1,14 \pm 0,04$; $p = 0,005$
ММЛЖ, г	$302,06 \pm 68,6$	$276,08 \pm 54,6$; $p > 0,05$
ИММЛЖ, г/м^2	$142,5 \pm 4,4$	$130,4 \pm 4,2$; $p > 0,01$
ОТС	$0,46 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,03$; $p > 0,005$

У пациентов, которые получали амлодипин, через 6 мес. (табл. 2) КДО ЛЖ уменьшился с $147,8 \pm 4,8$ до $140,2 \pm 4,4$ мл ($P = 0,01$) при одновременном снижении КСО ЛЖ с $66,2 \pm 2,8$ до $60,2 \pm 3,8$ мл ($P = 0,05$). В это же время отмечено повышение ФВ с $61,2 \pm 2,6$ до $63,2 \pm 2,2\%$ ($P = 0,01$). Увеличение ФВ происходило в пределах нормальных значений, а эти изменения характеризуют динамику и направление действия препарата, а также подтверждают то, что его антигипертензивный эффект не зависит от сердечного выброса; амлодипин улучшает сократительность ЛЖ.

При применении амлодипина увеличились УО с $92,4 \pm 22,8$ до $96,6 \pm 22,4$ мл ($p > 0,05$), УИ - с $45,2 \pm 14,4$ до $46,8 \pm 12,4$ мл



Таблица 3

Показатель	До лечения	После лечения
	N=98	N=98
Диаметр ОСА, мм	6,18±0,92	5,96±0,82; P>0,05
ТИМ ОСА, мм	1,21±0,18	1,15±0,28; P>0,01
TAV, см/с	23,6±2,8	26,8±3,2; P>0,01
Pi, ед	1,21±0,34	2,04±3,4; P>0,01

($p>0,05$); уменьшились ТЗС с $1,27\pm 0,02$ до $1,18\pm 0,04$ см ($p=0,001$), ТМЖП - с $1,19\pm 0,04$ до $1,14\pm 0,04$ см ($p=0,005$), а также ММЛЖ и ИММЛЖ - с $302,06\pm 68,6$ до $276,08\pm 54,6$ г ($p>0,05$) и с $142,5\pm 4,4$ до $130,4\pm 4,2$ г ($p>0,01$) соответственно. При этом ОТС снизилась незначительно (с $0,46\pm 0,02$ до $0,45\pm 0,03$; $p>0,005$).

На основе проведенного исследования можно допустить, что у больных на ГБ II ст. происходят структурно-функциональные изменения сердечной мышцы, которая проявляется гипертрофией стенок миокарда, увеличением его массы и изменением геометрии ЛЖ. Этот факт, а также снижение сократительной функции сердечной мышцы, приводят к изменениям кардиогемодинамики, что проявляется увеличением конечных объемов в систолу и диастолу и снижением общей ФВ и, в конечном результате, обуславливают развитие сердечной недостаточности. Однако длительный прием амлодипина содействует обратному развитию гипертрофии ЛЖ и способствует регрессу процессов ремоделирования сердечной мышцы. При исследовании сонных артерий методом дуплексного сканирования у 24,4% из 48 больных выявлены атеросклеротические бляшки, как правило, гомогенные, умеренной экзогенности, локализующиеся преимущественно в области бифуркации общей сонной артерии.

У 8 больных наблюдали распространение атеросклеротических бляшек на устье внутренней сонной артерии. Стенозирование сонных артерий выявлено у 22,4% больных, однако степень стеноза сонной артерии у большинства больных не превышала 8% и в среднем составляла $22,9\pm 6,2\%$. Гемодинамически значимый стеноз наблюдали у 4,5% больных. Деформации сонных артерий в виде изгибов (угловых и петлеобразных) и извитостей выявлены у 16,9% больных с ГБ II ст. Деформации обычно локализовались над устьем общей сонной артерии, перед входом внутренней сонной артерии в череп.

После терапии амлодипином на протяжении 6 мес. (табл. 3) снизился диаметр ОСА и ТИМ ОСА с $6,18\pm 0,92$ до $5,96\pm 0,82$ мм ($p>0,05$) и с $1,21\pm 0,18$ до $1,15\pm 0,28$ мм ($p>0,01$) соответственно. Одновременно увеличилась TAV с $23,6\pm 2,8$ до $26,8\pm 3,2$ см/с ($p>0,01$), Pi - с $1,21\pm 0,34$ до $2,04\pm 3,4$ ед ($p>0,01$), Vvol - с $386,4\pm 14,8$ мл/мин до $458,6\pm 56,4$ мл/мин ($p>0,05$).

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей о том, что артериальный компонент гипертонической ангиопатии включает в себя изменение толщины, структуры и экзогенности комплекса интима-медиа, развитие артериальных деформаций, прогрессирование атеросклеротического процесса [6–8]. Изменения в стенке сосуда сопровождаются увеличением объемных скоростей кровотока в общих сонных артериях, что может способствовать повышению кровенаполнения в дистальных бассейнах (в мозговых отделах).

ВЫВОДЫ

Амлодипин эффективно снижает систолическое и диастолическое артериальное давление в течение суток и, тем самым, способствует нормализации суточного профиля арте-

Примечания: TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; Pi – индекс пульсации; Vvol – объемная скорость кровотока.

риального давления у больных с исходными его нарушениями и не влияет на его нормальный суточный ритм. Длительный прием амлодипина содействует регрессу процессов ремоделирования сердечной мышцы и общей сонной артерии, а также увеличению объемной скорости кровотока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гогин Е.Е. Артериальная гипертензия. Состояние клеточных мембран и риск развития гипертонии / Гогин Е.Е. – М.: Медицина, 2003. – С. 44–46.
2. Люсов В.А. Исследование кальциевого обмена у больных артериальной гипертензией / Люсов В.А., Пальшина А.М. // Рос. кардиол. журн. – 1998. – №1. – С. 46–48.
3. Лелюк В.Г. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов / Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, 1997. – С. 185–220.
4. Децик О.Б. Ремоделирование та функциональный стан лівого шлуночка у хворих з ізольованою систолічною гіпертензією / Децик О.Б., Жарінов О.Й., Тумак І.М. // Український кардіологічний журнал. – 2008. – №1. – С. 57–61.
5. Мазур Н.А. Влияние каптоприла, амлодипина и пропранолола на ремоделирование левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда / Мазур Н.А., Черевко В.Е. // Русский медицинский журнал. – 1998. – №14. – С. 73–81.
6. Масляева Л.В. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа / Масляева Л.В., Резник Л.А., Коваль С.Н. и др. // Укр. терапевт. журн. – 2005. – №3. – С. 62–66.
7. Преображенский Д.В. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия / Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Носенко Е.М., Прелатова Ю.В. // Кардиология. – 2000. – №1. – С. 83–88.
8. Серкова В.К. Показатели суточного мониторинга артериального давления и их связь с ремоделированием экстракраниальных сосудов / Серкова В.К., Кузьминова Н.В. // Український кардіологічний журнал. – 2009. – №1. – С. 53–60.
9. Abernethy D.R. Drug therapy. Calcium-antagonist drugs / Abernethy D.R., Schwartz J.B. // Engl. J. Med. – 1999. – №341. – P. 1447–1457.
10. Dahlof B. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) / Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 1281–1285.
11. Dahlof B. Prevention of cardiovascular events with an Antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendrofluzide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial / Dahlof B., Sever P. S., Poulter N. R. et al. // Lancet. – 2005. – №366. – P. 895–906.

Сведения об авторах:

Доценко С.Я., к. мед. н., доцент, зав. каф. внутренних болезней №3 ЗГМУ.

Токаренко А.А., врач-интерн, городская клиническая больница №4.

Токаренко И.И., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней №3 ЗГМУ.

Гура Ю.В., зав. отд. кардиологии, городская клиническая больница №4.

Адрес для переписки:

Токаренко И.И. г. Запорожье, Ореховское шоссе, 10, ЗОКБ, отделение гастроэнтерологии.

Тел.: (061) 766 34 16.