

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ, ФОЗИНОПРИЛОМ И МЕТОПРОЛОЛОМ

А.Л. Хохлов, М.И. Шуникова, А.Ю. Соснин, И.Н. Каграманян, Л.А. Лисенкова

Кафедра клинической фармакологии, Ярославская государственная медицинская академия

Клиническая больница №2, Ярославль

Гемодинамические показатели у больных артериальной гипертонией на фоне терапии амлодипином, фозиноприлом и метопрололом

А.Л. Хохлов, М.И. Шуникова, А.Ю. Соснин, И.Н. Каграманян, Л.А. Лисенкова

Кафедра клинической фармакологии, Ярославская государственная медицинская академия, Клиническая больница №2, Ярославль

Цель. Оценить эффективность антигипертензивной терапии антагонистом кальция (амлодипин), ингибитором ангiotензинпревращающего фермента (фозиноприл) и β-блокатором (метопролол) у больных артериальной гипертонией (АГ) с учетом влияния на центральную и периферическую гемодинамику.

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов с АГ I-II стадии, 1-2 степени. Пациенты были разделены на 3 группы. Больные 1-й группы получали амлодипин (Тенокс) в дозе 5-10 мг/сут, 2 – фозиноприл (Монопропил) 10-20 мг/сут, 3 - метопролол (Метокард) в дозе 50-200 мг/сут. При необходимости больным каждой группы добавляли диуретик. До начала и через 6 мес лечения проводили суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиографию, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и магистральных артерий головы, пробу с реактивной гиперемией и нитроглицерином.

Результаты. Амлодипин, фозиноприл и метопролол были равны по антигипертензивной эффективности. Амлодипин в большей степени снижал массу миокарда и улучшал диастолическую функцию левого желудочка по сравнению с фозиноприлом и метопрололом. Амлодипин и фозиноприл положительно влияли на сосудистое ремоделирование. Метопролол уменьшал утренний подъем АД и частоту сердечных сокращений, однако не влиял на вариабельность систолического АД.

Заключение. При равной антигипертензивной эффективности амлодипина, фозиноприла и метопролола их влияние на сердце и сосуды, показатели суточного ритма АД и гемодинамику различается.

Ключевые слова: артериальная гипертония, диастолическая дисфункция, вариабельность артериального давления, гемодинамика, эндотелиальная функция

РФК 2007;4:33-38

Effects of amlodipine, fosinopril and metoprolol on hemodynamics in hypertensive patients

A.L. Hohlov, M.I. Shunikova, A.Yu. Sosnin, I.N. Kagramanyan, L.A. Lisenkova

Clinical Hospital №2, Yaroslavl

Aim. To assess an efficacy of antihypertensive therapy with calcium antagonist, angiotensin converting enzyme inhibitor and β-blocker in patients with arterial hypertension (AH) taking into account influence on central and peripheral hemodynamics.

Material and methods. 60 patients with AH of I-II stage, 1-2 grade were studied. They were split in 3 groups. Patients of the first group received amlодипин (Tenox), 5-10 mg/d, the second group – фозиноприл (Monopril), 10-20 mg/d and the third group – метопролол (Metocard), 50-200 mg/d. Diuretics were added when necessary. Ambulatory blood pressure (BP) monitoring, echocardiography, ultrasound investigation of brachiocephalic and main cerebral arteries, test on reactive hyperemia and nitroglycerine were conducted before and after 6 months of therapy.

Results. Амлодипин, фозиноприл и метопролол имели схожий антигипертензивный эффект. Амлодипин был более эффективен по сравнению с фозиноприлом и метопрололом в снижении массы миокарда левого желудочка и улучшении диастолической функции. Амлодипин и фозиноприл имели положительное влияние на сосудистое ремоделирование. Метопролол снижал утренний подъем АД и частоту сердечных сокращений, но не влиял на вариабельность систолического АД.

Conclusion. Амлодипин, фозиноприл и метопролол имеют схожий антигипертензивный эффект, но различаются влиянием на сердце, артерии и гемодинамику.

Key words: arterial hypertension, diastolic function, blood pressure variability, hemodynamics, endothelial function

Rational Pharmacother. Card. 2007;4:33-38

Введение

В структуре общей заболеваемости сердечно-сосудистая патология занимает 13,3%. Болезнями системы кровообращения страдает около 20% населения страны (19,4 тыс. на 100 тыс. населения) [3,16].

Артериальная гипертония (АГ) – распространенное заболевание, приводящее к развитию серьезных осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда и мозгового инсульта. На первом этапе в профилактике этих осложнений наибольшее значение придавалось собственно снижению артериального давления (АД), так как установлена прямая линейная связь между снижением систолического АД (САД) и уменьшением заболеваемости и летальности от инсульта, коронарной болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний [4, 6]. В исследованиях STOP-Hypertension-2 [20]

и ТОМHS [21] не было найдено различий в эффективности различных антигипертензивных препаратов в отношении клинических исходов АГ. Результаты более поздних исследований не столь однозначны. Так, исследование VALUE свидетельствовало о сопоставимой эффективности амлодипина и валсартана в отношении снижения риска инсульта, однако в группе больных, получавших амлодипин, снижение риска инсульта было отмечено раньше, вероятно, вследствие более раннего и выраженного снижения АД. В исследовании LIFE лозартан оказался более эффективным, чем атенолол, в предупреждении сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта миокарда [12].

Повышенное АД является самой частой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). В 4/5 всех случаев сердечная недостаточность

(СН) ассоциируется с АГ, и лишь у 2/3 больных – с ишемической болезнью сердца (ИБС). Более 55% больных с явной СН имеют практически нормальную сократимость миокарда (фракция выброса [ФВ] левого желудочка [ЛЖ] > 50%). В этом случае говорят о СН с сохраненной систолической функцией. Такая СН более чем в 90% случаев обусловлена диастолической дисфункцией [1, 25, 28]. Согласно Рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по СН (ОССН) по диагностике и лечению ХСН, для профилактики СН у больных АГ следует использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики и их комбинацию; применение блокаторов кальциевых каналов считается менее предпочтительным. По данным мета-анализа, антагонисты кальция не уступают другим антигипертензивным средствам по влиянию на риск коронарной болезни сердца, основных сердечно-сосудистых исходов, смерти от сердечно-сосудистых и любых причин, но менее эффективны в профилактике СН [17]. Результаты исследований влияния длительно действующих блокаторов кальциевых каналов на риск развития СН неоднозначны. Так, амлодипин в исследовании PRAIS I и II и фелодипин в исследовании V-HeFT III не ухудшали прогноз больных ХСН [18, 27]. В исследовании ALLHAT прием амлодипина сопровождался повышением фатальной и нефатальной СН у всех пациентов с АГ [27]. Терапия нифедипином в форме гастроинтестинальной терапевтической системы (ГИТС) в исследовании ACTION у больных стабильной стенокардией привела к снижению риска СН на 29% по сравнению с плацебо [24]. Так как блокаторы кальциевых каналов относятся к числу средств первой линии в лечении АГ, особенно у больных группы высокого риска, их влияние на прогноз ХСН приобретает принципиальное значение.

Патологические изменения в сердечно-сосудистой системе и нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения при артериальной гипертонии зависят от состояния системной гемодинамики [15].

Цель исследования – комплексная сравнительная оценка эффективности антигипертензивной терапии антагонистом кальция (амлодипином), иАПФ (фозиноприлом) и бета-блокатором (метопрололом) у больных артериальной гипертонией с учетом показателей центральной и периферической гемодинамики.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 33 до 66 лет (средний возраст $52,5 \pm 7,4$ года) с АГ I-II степени, индексом массы тела (ИМТ) $31,59 \pm 4,75$ кг/м². Средняя длительность артериальной гипертонии составляла 9,7 лет (от 1 до 33 лет). Ди-

агноз артериальной гипертонии был установлен на основании общеклинических методов. Критериями исключения из исследования были непереносимость исследуемых препаратов, ХСН II и более ФК по NYHA, инфаркт миокарда в анамнезе, нарушение мозгового кровообращения (менее чем за 6 мес до включения в исследование), симптоматическая АГ, выраженная почечная недостаточность, декомпенсация функции щитовидной железы и любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии, AV блокада II и III степени, брадикардия (50 и менее уд/мин), синоatriальная блокада, синдром слабости синусового узла.

Больные были рандомизированы на три группы по 20 человек в каждой. Пациенты разных групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, среднему уровню АД (табл. 1 и 2). Больные 1-й группы получали в качестве гипотензивной терапии амлодипин (тенокс, KRKA, Словения) в дозе 5-10 мг/сут, 2-й - фозиноприл (моноприл Bristol-Myers Squibb, Италия) 10-20 мг/сут, 3-й - метопролол (метокард, Polpharma, Польша) в дозе 50-200 мг/сут. При необходимости больным каждой группы добавляли диуретик (гипотиазид 12,5-25 мг/сут или индапамид 2,5 мг/сут).

Включение в исследование проводилось после предварительного «отмывочного» периода, равного 5 периодам полувыведения ранее получаемых гипотензивных препаратов. Обследование проводилось при скрининге и через 6 мес. Гемодинамические показатели оценивали с помощью дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов, магистральных артерий головы и шеи, сосудов почек, эхокардиографии на аппарате «Vivid-3 Expert» (General Electric). Сократительную способность миокарда левого желудочка анализировали путем измерения ФВ ЛЖ с помощью двумерной ЭХО-КГ (модифицированный метод Симпсона). Диастолическую функцию левого желудочка сердца оценивали по трансмитральному диастолическому потоку и кровотоку по легочным венам. Суточное мониторирование АД проводилось на аппарате BPLab (Россия). Интервалы измерения АД в период бодрствования со-

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
Возраст, лет	$53,1 \pm 9,4$	$51 \pm 6,5$	$53,6 \pm 5,3$
Пол: женщины	15 (75%)	14 (70%)	19 (95%)
мужчины, n (%)	5 (25%)	6 (30%)	1 (5%)
Длительность заболевания, лет	9,2 (от 1 до 33)	8 (от 1 до 20)	10,6 (от 2 до 30)
ИМТ, кг/м ²	$31,3 \pm 5,1$	$30,8 \pm 4,6$	$34,0 \pm 4,6$
Сахарный диабет, n (%)	2 (10%)	2 (10%)	0 (0%)
Узловой зоб, n (%)	5 (25%)	5 (25%)	5 (25%)

Влияние амлодипина, фозиноприла и метопролола на гемодинамику у больных АГ

Таблица 2. Динамика показателей АД в результате лечения (сокращения в тексте)

Показатель	амлодипин			фозиноприл			метопролол		
	среднее	Δ	p	среднее	Δ	p	среднее	Δ	p
САД день, мм рт. ст	до лечения	145,5±12,22	-6,4%	0,0003	143,5±9,53	-7,4%	0,0002	147,1±10,54	-6,7%
	через 6 мес	136,2±10,28			133,0±9,08			137,3±6,77	
ДАД день, мм рт. ст	до лечения	90,9±5,55	-4,7%	0,006	90,4±6,84	-8,4%	0,001	89,8±5,23	-5,1%
	через 6 мес	86,6±6,82			82,3±5,75			85,2±5,76	
Вариабельность САД день, мм рт. ст	до лечения	13,3±2,99	-10,7%	0,012	13,3±2,77	-9,0%	0,018	14,8±4,51	0,9%
	через 6 мес	11,9±2,42			12,1±2,03			15,0±2,04	
Вариабельность ДАД день, мм рт. ст	до лечения	9,6±2,25	-5,2%	0,191	9,6±1,88	-11,8%	0,025	11,3±3,15	4,9%
	через 6 мес	9,1±1,98			8,5±1,27			11,9±3,13	
ЧСС уд/мин день	до лечения	78,2±8,76	2,2%	0,156	73,6±8,8	-2,0%	0,163	81,2±8,91	-8,1%
	через 6 мес	79,9±9,48			72,1±10,04			76,6±9,79	
САД ночь, мм рт. ст	до лечения	129,8±14,26	-7,2%	0,005	124,1±11,37	-4,8%	0,008	122,3±11,42	-2,2%
	через 6 мес	120,5±9,94			118,1±11,02			119,5±6,39	
ДАД ночь, мм рт. ст	до лечения	77,1±6,46	-4,9%	0,04	74,6±9,03	-4,3%	0,028	71,7±6,67	-1,3%
	через 6 мес	73,4±6,53			71,4±6,81			70,8±5,11	
Вариабельность САД ночь, мм рт. ст	до лечения	10,3±2,66	-0,2%	0,97	10,6±2,41	2,1%	0,616	12,4±3,51	-11,3%
	через 6 мес	10,3±1,88			10,8±3,58			11,0±2,79	
Вариабельность ДАД ночь, мм рт. ст	до лечения	7,9±1,98	7,0%	0,247	7,9±2,03	7,6%	0,616	8,7±2,5	-5,9%
	через 6 мес	8,4±1,79			8,6±3,02			8,2±2,77	
ЧСС уд/мин ночь	до лечения	65,1±5,7	2,8%	0,212	60,5±7,15	-2,5%	0,434	66,8±7,28	-5,9%
	через 6 мес	66,9±5,28			59,0±7,49			62,8±7,84	
Утренний подъем САД, мм рт. ст	до лечения	48,9±11,47	-18,4%	0,017	46,4±14,17	-10,3%	0,035	63,0±17,87	-24,6%
	через 6 мес	39,9±6,23			41,6±11,69			47,5±21,91	
Утренний подъем ДАД, мм рт. ст	до лечения	35,6±7,07	-8,4%	0,222	36,2±12,25	-12,4%	0,198	42,3±10,41	-4,6%
	через 6 мес	32,6±7,31			31,7±7,7			40,3±19,81	
ПАД, мм рт. ст	до лечения	53,7±9,21	-9,0%	0,006	52,3±5,82	-6,0%	0,001	55,7±9,13	-7,7%
	через 6 мес	48,9±5,65			49,2±6,4			51,4±5,98	

ставляли 15 мин, в период сна – 30 мин. Для оценки функции эндотелия проводили пробу с реактивной гиперемией и нитроглицерином [5, 7]. Степень вазодилатации оценивали с помощью линейного ультразвукового датчика (10 МГц).

Для статистической обработки данных использовали пакет программ Statistica 6.0 и БИОСТАТ. Оценивали характер распределения по W критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения групп проводился дисперсионный анализ и ранговый анализ вариаций по Краскелю-Уоллису. Достоверность изменений в группах оценивали с помощью критерия t Стьюдента для нормально распределенных величин и критерия Вилкоксона при несоответствии выборки нормальному распределению. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Данные представлены в виде $M\pm\sigma$, где M – средняя арифметическая, σ – стандартное отклонение по выборке.

Результаты и обсуждение

В результате лечения целевые показатели АД были достигнуты во всех группах в 80% случаев. Средняя суточная доза амлодипина составила $6,9\pm2,9$ мг, в 50% случаев потребовалась комбинация с диуретиком. В группе фозиноприла средняя доза за сутки составляла $16,6\pm4,9$ мг. Комбинированная терапия использо-

валась также в 50% случаев. В третьей группе использовалась следующая терапия: метопролол в средней дозе $96,6\pm51,6$ мг/сут и диуретик в 60% случаев.

На фоне лечения во всех группах наблюдалось значимое снижение САД и диастолического АД (ДАД) в дневные часы (табл. 2), снижение вариабельности САД днем в группах амлодипина и фозиноприла на 10,7% ($p=0,012$) и 9,0% ($p=0,018$), соответственно. В группе метопролола статистически значимого изменения вариабельности АД не было. При сравнении групп между собой после 6 месяцев лечения по вариабельности САД и ДАД в дневные часы было выявлено статистически значимое отличие группы, получающей метопролол по этим показателям ($p<0,0001$). Во всех группах имело место уменьшение величины утреннего подъема АД, в большей степени у пациентов, получающих метопролол и амлодипин: на 24,6% ($p=0,002$) и 18,4% ($p=0,017$), соответственно. Уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) наблюдалось у пациентов, получающих метопролол. В группах амлодипина и фозиноприла ЧСС практически не изменилась.

Во всех группах наблюдалось положительное влияние на ремоделирование сердца в виде уменьшения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Более выраженный эффект наблюдался у пациентов, получавших амлодипин (рис. 1). Все пациенты, участвующие

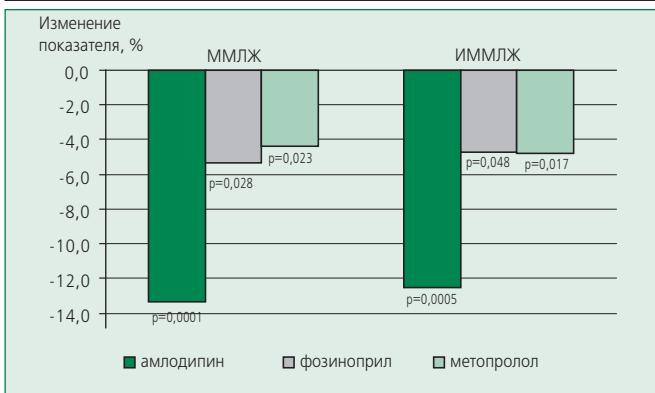


Рис.1. Влияние антигипертензивной терапии на ремоделирование сердца

Абсолютные значения ММЛЖ (масса миокарда левого желудочка), индекса ММЛЖ (индекс ММЛЖ) до и после лечения не имели значимых различий между группами

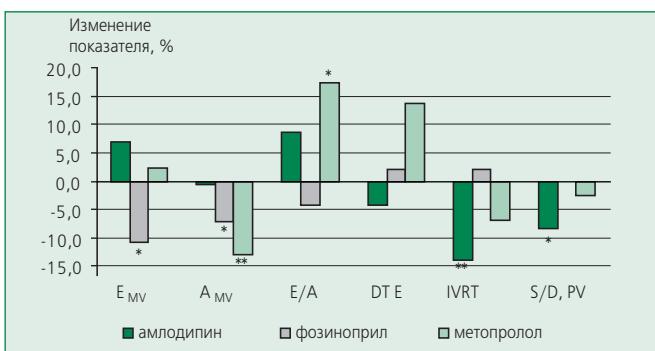


Рис.2. Показатели диастолической функции

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$. Между группами исходно и через 6 мес статистически значимых различий не было. EMV – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; AMV - пиковая скорость в период позднего диастолического наполнения левого желудочка; DT E – время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка; IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; S/D, PV – отношение пиковой систолической к диастолической скорости антеградных потоков легочных вен

в исследовании, имели нормальную систолическую функцию. На фоне лечения наблюдался значимый прирост ФВ ЛЖ в группе амлодипина на 4,9% (исходно $61,7 \pm 4,4\%$, через 6 мес $64,7 \pm 5,8\%$, $p=0,03$). В группе фозиноприла имела место такая же тенденция: ФВ ЛЖ увеличилась на 5,7%, однако изменения не достигли уровня статистической значимости (исходно $62,1 \pm 5,9\%$, через 6 мес $65,7 \pm 4,5\%$, $p=0,16$). На фоне терапии метопрололом ФВ ЛЖ незначительно снижалась на 1,4% (с $65,9 \pm 4,4\%$ до $65,0 \pm 4,7\%$, $p=0,65$).

Для оценки диастолической функции в настоящее время используются следующие показатели диастолического трансмитрального кровотока: максимальная скорость раннего пика (E), максимальная скорость предсердной систолы (A), соотношение E/A, время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT E), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИР), скоростные потоки легочного венозного спектра [8]. Терапия

амлодипином оказывала положительное влияние на диастолическую функцию ЛЖ: наблюдалось статистически значимое уменьшение ВИР на 13,9% ($p=0,006$), возрастание E на 6,8% ($p=0,006$), увеличение соотношения E/A на 8,5% ($p=0,227$) и снижение систоло-диастолического отношения антеградных потоков легочных вен на 8,3% ($p=0,048$). В группе фозиноприла, напротив, наблюдалось снижение пиков диастолического трансмитрального кровотока и их соотношения. На фоне терапии метопрололом наблюдалось увеличение E/A на 17,4% ($p=0,046$), в основном, за счет уменьшения A (-12,5%, $p=0,005$) (рис. 2). Это, несомненно, имеет большой интерес, учитывая спорный вопрос о возможности использования антагонистов кальция у больных ХСН [9].

Для количественного анализа кровотока в артериях используют параметры допплерограммы и рассчитанные на их основе индексы. Одним из признаков артритоспазма является увеличение индекса циркуляторного сопротивления (RI) [11]. В группах амлодипина и метопролола наблюдалось снижение линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии на 5,3% ($p=0,33$) и 5,4% ($p=0,20$) соответственно. RI в группе, получающей фозиноприл, уменьшился на 2,2%, в группе амлодипина и метопролола - увеличился на 1,1% и 1,6%, соответственно. Изменения сосудистого сопротивления во всех группах не достигали уровня статистической значимости.

При различных сердечно-сосудистых заболеваниях снижается способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы. Мы наблюдали улучшение показателя эндотелийзависимой вазодилатации на 21,7% ($p=0,57$) в группе фозиноприла. На фоне терапии амлодипином и метопрололом этот показатель снизился на 1,2% ($p=1,0$) и 4,7% ($p=0,822$).

Широко обсуждается вопрос о роли дисфункции эндотелия в сосудистом ремоделировании. При АГ происходит утолщение средней оболочки сосудов, уменьшение просвета и увеличение внеклеточного матрикса. Это, в свою очередь, приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления и таким образом способствует стабилизации и усугублению АГ. В нашем исследовании исходно не было различий между группами по толщине комплекса интима-медиа ($p=0,575$). На фоне лечения было выявлено уменьшение этого показателя во всех группах: в первой на 11,6% ($p=0,0002$), во второй – на 17,8% ($p=0,003$), в третьей – на 8,0% ($p=0,103$), однако межгрупповые различия абсолютных величин отсутствовали ($p=0,103$).

Поскольку дислипидемия увеличивает суммарный риск осложнений, преимущество должно отдаваться метаболически нейтральным антигипертензивным препаратам. В нашем исследовании динамика уровня липидов во всех группах не достигала уровня статисти-

ческой значимости, межгрупповых различий получено не было (рис. 3). Наиболее благоприятное влияние на уровень липидов в крови отмечено в группе, получающей фозиноприл. На фоне лечения метопрололом наблюдались отрицательные изменения в липидном спектре. Амлодипин занимал промежуточное положение.

В оценке эффективности и безопасности лечения АГ большое значение имеют изменения, происходящие в почках. В основе повреждающего действия АГ на почки лежат процессы внутрипочечной гипертензии и гиперфильтрации, связанные с передачей системного давления на клубочковый аппарат почки [6]. Развитие гипертонической нефропатии ухудшает прогноз заболевания. Исходя из этого преимущества (учитывая необходимость длительного приема препаратов), должны отдаваться лекарственным средствам, не оказывающим неблагоприятного действия на внутрипочечный кровоток.

В нашем исследовании сопротивление в междольковых и дуговых артериях исходно было в пределах нормальных значений у всех пациентов и статистически между группами не различалось ($p=0,553$ и $p=0,772$, соответственно) (рис. 4). Через 6 мес лечения RI междольковых артерий также не различались ($p=0,258$), в дуговых артериях имели место значимые различия ($p=0,029$). В группе метопролола сосудистое сопротивление в дуговых артериях увеличивалось на 4,1% ($p=0,03$). В группах амлодипина и фозиноприла показатель RI снижался на 3,5% ($p=0,078$) и 3,1% ($p=0,12$), соответственно. В междольковых артериях сосудистое сопротивление на фоне лечения фозиноприлом уменьшалось на 3,5% ($p=0,01$).

Концентрация креатинина в крови менялась незначительно: в группе амлодипина и фозиноприла снизилась на 5,4% ($p=0,49$) и 2,9% ($p=0,25$), соответственно, а в группе метопролола увеличилась на 0,7% ($p=0,22$). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле Cockcroft-Gault, на фоне лечения амлодипином и фозиноприлом увеличилась на 4,2% ($p=0,43$) и 4,8% ($p=0,09$), соответственно, а в группе метопролола уменьшилась на 12,0% ($p=0,22$).

Таким образом, при равной эффективности амлодипина, фозиноприла и метопролола в отношении снижения АД имеют место различные эффекты этих препаратов на сердце и сосуды, показатели суточного ритма АД и некоторые гемодинамические показатели. На фоне лечения амлодипином и фозиноприлом в отличие от метопролола наблюдалось снижение вариабельности САД и ДАД в дневные часы. Это можно расценивать в качестве предиктора благоприятного прогноза. Известно, что увеличение вариабельности САД сопровождается ранним формированием поражения «органов-мишеней», большей частотой мозговых ин-

сультов, инфарктов миокарда, хронической почечной недостаточности [10, 14, 19].

Более выраженное снижение ММЛЖ сердца было выявлено в группе амлодипина. Уменьшение степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) улучшает прогноз больных АГ, значительно снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно Фремингемскому исследованию, при регрессе ГЛЖ смертность от сердечно-сосудистых заболеваний уменьшается на 25% [22]. Кроме того, в ряде исследований выявлена тесная корреляция между выраженностью ГЛЖ и нарушением его диастолической функции [2]. В нашем исследовании улучшение диастолической функции также наблюдалось в группе амлодипина. Систолическая функция сердца улучшалась в группах амлодипина и фозиноприла.

Фозиноприл оказывал значимый положительный эффект на ремоделирование сосудов и эндотелиальную функцию. На фоне лечения было выявлено уменьшение толщины комплекса интима-медиа во всех группах, значимое на фоне приема амлодипина и фозиноприла. Результаты позволяют говорить о регрессе сосудистого ремоделирования в головном мозге, а это, в свою очередь, способствует улучшению кровоснабжения мозга [13, 23].

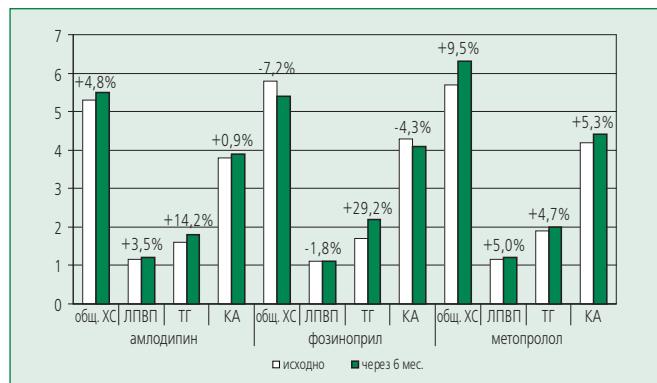


Рис. 3. Уровни липидов (ммоль/л) и коэффициент атерогенности на фоне терапии

Между группами исходно и через 6 мес значимых различий не было. Общ. ХС – общий холестерин, ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, КА – коэффициент атерогенности

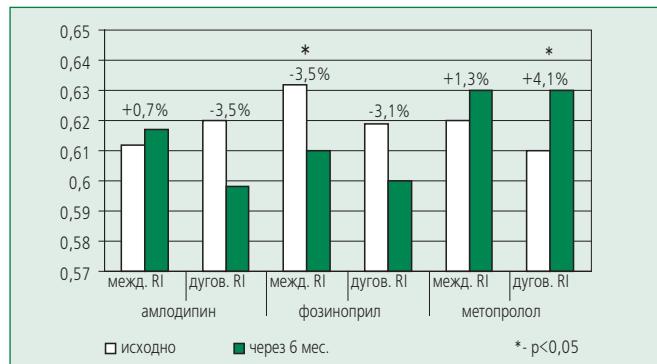


Рис. 4. Динамика сосудистого сопротивления (RI) междольковых и дуговых почечных артерий

Выраженное улучшение почечной гемодинамики отмечалось на фоне лечения фозиноприлом. В группе амлодипина почечное сопротивление также снижалось, однако это снижение не достигало уровня статистической значимости. Полученные данные могут быть связаны с исходно нормальной почечной гемодинамикой. В группе метопролола сосудистое сопротивление почечных артерий несколько увеличивалось. Таким образом, нефропротективным эффектом обладал ингибитор АПФ и антагонист кальция.

Выходы

- На фоне терапии амлодипином отмечаются более выраженное снижение массы миокарда и статистически значимое улучшение диастолической функции левого желудочка по сравнению с фозиноприлом и метопрололом. Амлодипин оказывает положительное влияние на сосудистое ремоделирование.
- Фозиноприл оказывает выраженное положительное действие на ремоделирование сосудов и функцию эндотелия, улучшает почечную гемодинамику.
- На фоне терапии метопрололом наблюдается значимое уменьшение величины утреннего подъема АД и частоты сердечных сокращений, однако отсутствует влияние на вариабельность САД и несколько увеличивается сосудистое сопротивление почечных артерий.

Литература

- Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечная недостаточность. 2004;5(1):4-7.
- Алексин М.Н., Седов В.П. Факторы, влияющие на диастолическую функцию левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Тер арх 1996; 9:23-6.
- Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная недостаточность 2003; 4 (3):116-21.
- Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. Кардиология 1997;7:41-6.
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. Монография. М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
- Небиериձե Շ.Վ. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии. Consilium medicum. Приложение 2005;7(1):31-8.
- Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. Consilium medicum. Сердечная недостаточность 2000;1(2), 38-41.
- Отрохова Е.В. Возможности патогенетического лечения больных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Клин фармакол тер 2007;16(3):53-9.
- Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Варакин Ю.А. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторирования) при мягкой артериальной гипертонии. Тер арх 1994;66:70-3.
- Симоненко В.Б., Цоколов А.В., Фисун А.Я. Функциональная диагностика: Руководство для врачей общей практики. М.: Медицина, 2005.
- Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Антигипертензивная терапия – новая стратегия защиты мозга. Клин фармакол тер 2006;(5):80-4.
- Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
- Тихонов П.П., Соколова Л.А. Особенности регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных с артериальной гипертонией с нарушением суточного профиля артериального давления. Кардиология 2007;(1):16-21.
- Яхно Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия. Методические рекомендации. М.: РКИ Северо пресс, 2004.
- Информационные материалы под редакцией Стародубова В.И., Хальфиана Р.А., Баранов А.А. и др. «Врачам стационарных лечебно-профилактических учреждений». Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – 64 с.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. Lancet 2003;362:1527-35.
- Cohn J.N., Ziesch S., Smith R. et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation 1997;96(3):856-63.
- Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J Hypertens 1993;11:1133-7.
- Kannel W.B., Wilson P.W.F., Zhang T.J. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. The interaction between hypertension, glucose intolerance, and CHD (coronary heart disease). Am. Heart J Suppl 1991;121 (4 pt 2):1268-73.
- Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al. JAMA 1993; 270: 713-24.
- Pepine C.J., Celermajer D.S., Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. University of Florida, 1998.
- Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. Lancet 2004;364:849-57.
- Staessen JA, Wang J. Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke. Lancet 2001;358:1026-7.
- Thackray S., Witte K., Clark A.L., Cleland J.G. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALLHAT. Eur J Heart Fail 2000;2(2):209-12.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALL-HAT). JAMA 2002;288:2981-97.
- Zile M.R., Gaasch W.H., Carroll J.D. et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation 2001;104(7):779-82.